

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MARIANA DE OLIVEIRA BRIZENO DE SOUZA

**MONITORIZAÇÃO INTENSIVA DE REAÇÕES ADVERSAS A OXACILINA
EM PACIENTES HOSPITALIZADOS EM FORTALEZA - CEARÁ**

FORTALEZA

2004

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

MARIANA DE OLIVEIRA BRIZENO DE SOUZA

**MONITORIZAÇÃO INTENSIVA DE REAÇÕES ADVERSAS A OXACILINA
EM PACIENTES HOSPITALIZADOS EM FORTALEZA - CEARÁ**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas – Área de Concentração em Farmácia Clínica, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof^a Dr^a Marta Maria de França Fonteles.

FORTALEZA

2004

S716m Souza, Mariana de Oliveira Brizeno de
Monitorização intensiva de reações adversas a oxacilina em
pacientes hospitalizados em Fortaleza – Ceará / Mariana de
Oliveira Brizeno de Souza. – Fortaleza, 2004.
159 f.
Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará,
Departamento de Farmácia.
1. Oxacilina – efeitos adversos. 2. Monitorização
fisiológica. 3. Farmacoepidemiologia. I – Título.

CDD: 615.704

MARIANA DE OLIVEIRA BRIZENO DE SOUZA

**MONITORIZAÇÃO INTENSIVA DE REAÇÕES ADVERSAS A OXACILINA
EM PACIENTES HOSPITALIZADOS EM FORTALEZA - CEARÁ**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas – Área de Concentração em Farmácia Clínica, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a Marta Maria de França Fonteles (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará –UFC

Prof Dr Jorge Luís Nobre Rodrigues
Universidade Federal do Ceará –UFC

Prof^a Dr^a Terezinha do Menino Jesus Silva
Universidade Federal do Ceará –UFC

Aos meus pais, Brizeno e Selma, e ao meu esposo, Rubens, pelo incentivo e apoio durante minha formação acadêmica e científica.

Em especial aos meus filhos, Marília e Paulo Rubens, que foram a inspiração necessária no transpor das dificuldades e na realização deste sonho.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado saúde, instrumento essencial na realização deste sonho;

À Prof^a Marta, orientadora, mentora e amiga, pelas lições ensinadas, paciência e dedicação durante toda essa caminhada;

À Prof^a Helena, pela colaboração durante toda esta trajetória e pelo exemplo de experiência e competência no desenvolvimento de atividades científicas;

Ao Centro de Farmacovigilância do Ceará, pelo apoio científico na avaliação de casos; por ter funcionado como uma verdadeira escola, desenvolvendo em mim o amadurecimento necessário para a realização deste trabalho;

Aos Serviços de Farmácia do Hospital Infantil Albert Sabin e do Hospital Universitário Walter Cantídio e, às farmacêuticas Zenaide e Eugenie, pela colaboração na fase de coleta dos dados;

Às estudantes do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará: Conceição, Raquel, Luciane, Luciana, Ticiane e Milena, que deram indispensável contribuição durante a coleta de dados e estudo de casos;

Ao farmacêutico Marco Antônio, pelo auxílio na finalização do trabalho;

Ao Prof. Marcelo e à Prof^a Rosa, pela orientação dada durante a análise estatística dos dados;

Às colegas da pós-graduação e amigas, Marta Cristhiany e Fernanda, pelas mais diversas formas de apoio prestadas durante toda essa caminhada;

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação Cearense de Apoio a Pesquisa (FUNCAP), por terem fornecido o suporte financeiro, através da concessão de bolsas de iniciação científica e de mestrado, respectivamente.

RESUMO

MONITORIZAÇÃO INTENSIVA DE REAÇÕES ADVERSAS A OXACILINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS EM FORTALEZA - CEARÁ. Autora: Mariana de Oliveira Brizenno de Souza. Orientadora: Prof^ª Dr^ª Marta Maria de França Fonteles. Co-orientadora: Prof^ª Dr^ª Helena Lutécia Luna Coelho. [Dissertação de Mestrado – Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas – Área de Concentração: Farmácia Clínica. Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará].

INTRODUÇÃO: O elevado grau de utilização da oxacilina nos hospitais do Brasil e a inexistência de dados científicos que comprovem sua segurança justificam a necessidade da realização de estudos bem planejados que visem testar a existência de fatores desencadeantes das reações.

OBJETIVOS: Estudar a utilização da oxacilina e a ocorrência de reações adversas em duas populações distintas, apontando fatores de risco associados.

METODOLOGIA: Foram acompanhadas crianças expostas à oxacilina no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), entre outubro/2000 e julho/2001, e no bloco D do Hospital Infantil Albert Sabin, entre julho/2001 e março/2002 (PRIMEIRO ESTUDO); e também, os pacientes adultos e as crianças expostos à oxacilina no HUWC, no período de julho a outubro de 2003 (SEGUNDO ESTUDO). O seguimento de pacientes foi feito através de visitas diárias às enfermarias, análise de prontuários e prescrições, sendo observada a história clínica, medicamentos prescritos, resultados de exames laboratoriais, perfil de utilização da oxacilina, ocorrência de reação adversa à oxacilina (RAOx) e procedimentos adotados devido à RAOx. Os casos foram notificados e classificados quanto à causalidade e gravidade (nos dois estudos) e quanto ao tipo de hipersensibilidade (no segundo estudo), sendo realizados testes estatísticos pertinentes.

RESULTADOS: PRIMEIRO ESTUDO: A amostra foi composta por 130 crianças, sendo observada uma maior exposição do sexo masculino (56,9%) e uma dose média de oxacilina utilizada, equivalente a 216,3 mg/kg/dia. A incidência acumulada (IA) de RAOx foi igual a 20,8%, para um total de 3352 pacientes/dia acompanhados (densidade de incidência/ DI = 0,8). De 43 reações relatadas, as mais frequentes foram febre (50%) e *rash* cutâneo (35,7%), A conduta mais utilizada na ocorrência de RAOx foi a suspensão do uso da oxacilina (51,9%). A maioria das reações tiveram causalidade *Provável* (55,6%) e gravidade *Moderada* (92,6%). As médias do tempo de exposição à oxacilina e do tempo de internamento, diferiram significativamente entre os grupos de pacientes com e sem RAOx. O risco relativo (RR) da exposição à oxacilina por mais de 14 dias foi de 5,46 para a ocorrência de RAOx. SEGUNDO ESTUDO: Dos 76 pacientes monitorizados, 36,8% referiram antecedentes alérgicos, dos quais 72,5% foram atribuídos ao uso de medicamentos. A oxacilina foi primeira escolha para o tratamento de 75% dos pacientes monitorizados e a ceftazidima, a associação mais utilizada (22%). A dose média prescrita de oxacilina foi de 206mg/kg/dia e o tempo médio de exposição, igual a 15 dias. A ineficácia terapêutica e a ocorrência de reação adversa, foram os causadores da suspensão do tratamento com

oxacilina em 21,1% e 15,8% dos casos, respectivamente. O tempo de internação dos pacientes foi em média 32,4 dias. Observou-se uma IA de RAOx igual a 31,6%, para um total de 2463 pacientes-dia monitorizados (DI = 0,97). As reações mais frequentes foram: aumento de transaminases (22,1%), febre (17,0%) e *rash* cutâneo (13,6%). A maioria das reações foi considerada de causalidade *Provável* (44,1%), gravidade *Moderada* (66,1%) e hipersensibilidade do tipo B (86,4%). A ocorrência de RAOx foi mais freqüente entre os pacientes com idade igual ou menor que 14 anos ($P = 0,0159/ RR = 2,22$) e a incidência de reação adversa a outros medicamentos, foi maior no grupo de pacientes com RAOx ($P = 0,0036/ RR = 2,66$). Cerca de 34% dos pacientes monitorizados apresentaram pelo menos 01 problema relacionado com medicamento envolvendo a oxacilina (PRMOx), sendo identificado um total de 71 PRMOx, dos quais a ocorrência de reação adversa foi o mais freqüente (33,8%).

CONCLUSÃO: Recomenda-se a administração cautelosa de oxacilina em crianças, com duração do tratamento estabelecida, evitando-se tratamento empírico e uso prolongado.

PALAVRAS-CHAVE: oxacilina; monitorização; reação adversa.

ABSTRACT

INTENSIVE MONITORING OF ADVERSE REACTION RELATED TO OXACILLIN IN PATIENTS HOSPITALIZED IN FORTALEZA - CEARÁ.

Author: Mariana de Oliveira Brizeno de Souza. Supervisor: Dr. Marta Maria de França Fonteles. Co-supervisor: Dr. Helena Lutécia Luna Coelho. [Master degree's dissertation. Post Graduation in Pharmaceutical Science – Area: Clinical Pharmacy. Department of Pharmacy – Federal University of Ceará].

INTRODUCTION: The large use of oxacillin in Brazilian hospitals and the absence of scientific data confirming its safety, justify the necessity of carrying out well – structured studies, identifying the existence of possible triggering factors of the reactions.

AIM: To study the use of oxacillin and the occurrence of adverse reactions in two different groups, identifying risk factors associated.

METHODS: Children using oxacillin were monitorized from October 2000 to July 2001 in the University Hospital Walter Cantídio (HUWC), as well as ones under treatment with oxacillin of block D from Children's Hospital Albert Sabin in the period of July 2001 and March 2002 (FIRST STUDY). Also, patients under treatment with oxacillin from HUWC, during the period of July until October 2003, were followed up (SECOND STUDY). The follow-up was done through daily visits in the infirmary and analysis of medical records and prescriptions, being observed the clinical history, prescribed drugs, laboratorial exams, oxacillin use, adverse reaction reports related to oxacillin (AROX) and procedures done due to these AROX. The reactions were reported and classified according to causality and gravity (both studies) and hypersensitivity type (in the SECOND STUDY). Statistical tests were used promptly.

RESULTS: FIRST STUDY: In 130 children monitorized were observed both a large oxacillin exposure in the masculine sex, being used the oxacillin average dose of 216,3mg/kg/day. The accumulative incidence (AI) of AROX was equal to 20,8%, of the total of 3352 patients-day monitorized (incidence density/ ID = 0,8). Of the 43 reactions reports, the most frequent reactions were fever (50%) and cutaneous rash (35,7%). The procedure more used in the case of occurrence of AROX was the suspension of oxacillin use (51,9%). The most of reactions presented causality and gravity as *Probable* (55,6%) and *Moderate* (92,6%), respectively. In addition, the average of exposure time to oxacillin and hospitalization time were significantly different between the groups of patients that presented AROX or no. The relative risk (RR) of oxacillin exposure by more than 14 days was 5,46 to AROX occurrence. SECOND STUDY: Of the 76 patients, 36,8% ones related to allergic antecedents. Of these, 72,5% were associated to use of drugs. Oxacillin was considered as first choice drug for treatment of 75% of patients. The association oxacillin plus ceftazidima was the most used (22%) during treatments. The average dose of oxacillin prescribed was 206mg/kg/day. The average time of treatment with oxacillin was 15 days. The ineffective therapeutic (21,1%) and occurrence of adverse reaction (15,8%) caused the suspension of this antibiotic. The permanence time in the hospital of patients was 32,4% (patients-day total: 2463; ID = 0,97). The most frequent reactions were the

increase of transaminases (22,1%), fever (17%) and cutaneous rash (13,6%). The majority of reactions showed causality, gravity and hypersensitivity as *Probable* (44,1%), *Moderate* (66,1%) and type B (86,4%). The presence of AROx was frequent between patients with age equal or under 14 years old ($P = 0,0159$)/ $RR = 2,22$). The incidence of adverse reactions to other medicaments was higher in the AROx patient group ($P = 0,0036$)/ $RR = 2,66$). 34% of followed patients presented at least one drug related problem involving oxacillin (DRPOx). A total of 71 DRPOx was identified. Of these DRPOx, the detection of adverse reactions was predominant (33,8%).

CONCLUSION: The careful use of oxacillin is recommended in paediatrics, with duration of treatment established promptly. The empirical and prolonged exposure of this drug should be avoided.

KEY WORDS: oxacillin; follow-up; adverse reaction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura molecular da oxacilina e de seus análogos cloxacilina e dicloxacilina	30
------------	--	----

LISTA DE TABELAS

INTRODUÇÃO

Tabela A –	Laboratórios produtores de oxacilina no Brasil	36
------------	--	----

PRIMEIRO ESTUDO

Artigo: Reações adversas a oxacilina em crianças hospitalizadas: um estudo prospectivo.

Tabela I –	Descrição das características da população estudada (n = 130)	73
Tabela II –	Caracterização das reações adversas à oxacilina e procedimento médico realizado	74
Tabela III –	Classificação dos casos de RAOx em relação à Causalidade e Gravidade	75
Tabela IV –	Comparação das variáveis estudadas nos pacientes utilizando oxacilina com ou sem reação adversa.	76

Antecedentes alérgicos, diagnósticos de base e motivos do uso de oxacilina na população em estudo

Tabela I-A –	Antecedentes alérgicos registrados nos pacientes monitorizados, HUWC e HIAS, outubro de 2000 a março de 2002.	85
Tabela II-A –	Diagnósticos de base dos pacientes monitorizados, HUWC e HIAS, outubro de 2000 a março de 2002.	85
Tabela III-A –	Motivos de uso da oxacilina nos pacientes monitorizados, HUWC e HIAS, outubro de 2000 a março de 2002.	86

SEGUNDO ESTUDO

Artigo: Perfil de utilização e registro de reações adversas relacionadas a oxacilina em um hospital universitário do estado do Ceará.

Tabela I –	Dados sócio-demográficos e antecedentes patológicos e alérgicos dos pacientes monitorizados (n = 76) - HUWC, 2003	106
Tabela II –	Perfil de utilização da oxacilina pelos pacientes monitorizados (n = 76) - HUWC, 2003	107
Tabela III –	Reações adversas a oxacilina segundo o sistema/ órgão afetado* (n = 59) - HUWC, 2003	108
Tabela IV –	Classificação das reações adversas a oxacilina (n = 59) - CEFACE, 2003	109
Tabela V –	Distribuição das variáveis estudadas segundo os valores de P (IC = 95%; nível de significância P = 0.05)	110

Faixas etárias e antecedentes dos pacientes monitorizados

Tabela I-B –	Faixa etária dos pacientes monitorizados, HUWC, julho a outubro de 2003.	111
Tabela II-B –	Antecedentes patológicos dos pacientes monitorizados, HUWC, julho a outubro de 2003.	112
Tabela III-B –	Agentes causadores de antecedentes alérgicos segundo informação dos pacientes monitorizados, HUWC, julho a outubro de 2003.	114

Perfil de utilização da oxacilina

Tabela IV-B –	Antimicrobianos associados à oxacilina nos pacientes monitorizados, HUWC, julho a outubro de 2003.	117
Tabela V-B –	Motivos de prescrição da oxacilina nos pacientes monitorizados – HUWC, julho a outubro de 2003.	118

Tabela VI-B – Motivos de suspensão da oxacilina nos pacientes monitorizados, HUWC, julho a outubro de 2003. 120

Tabela VII-B – Classificação ATC – nível 1 dos medicamentos utilizados concomitantemente a oxacilina pelos pacientes monitorizados, HUWC, julho a outubro de 2003. 121

Perfil das reações adversas a oxacilina

Tabela VIII-B – Reações adversas a oxacilina em 76 pacientes monitorizados, CEFACE, julho a outubro de 2003. 122

Tabela IX-B – Outros medicamentos envolvidos nas reações adversas a oxacilina, CEFACE, julho a outubro de 2003. 125

Tabela X-B – Procedimentos adotados devido à ocorrência de reação adversa a oxacilina nos pacientes monitorizados, HUWC, julho a outubro de 2003. 126

Tabela XI-B – Utilização de medicamentos devido à ocorrência de reação adversa a oxacilina, HUWC, julho a outubro de 2003. 127

Problemas relacionados a oxacilina identificados

Tabela XII-B – Identificação de PRM-OXA nos pacientes monitorizados, HUWC, julho a outubro de 2003. 128

Tabela XIII-B – PRM-OXA identificados segundo a classificação*, HUWC, julho a outubro de 2003. 128

LISTA DE ABREVIATURAS

- ADR: Adverse Reaction Terminology
- ALP: fosfatase alcalina
- ALT: alanina aminotransferase (TGP)
- ANOVA: análise de variância
- ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- AST: aspartato transaminase (TGO)
- ATC: Anatomical Therapeutical Chemical
- ATM: antimicrobiano
- CCIH: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
- CEFACE: Centro de Farmacovigilância do Ceará
- CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica
- CLX: cloxacilina
- CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- CRH: Comissão de Riscos Hospitalares
- CYP3A4: citocromo P3A4
- DDD: dose diária prescrita
- DDP: dose diária prescrita
- DI: densidade de incidência
- DP: desvio padrão
- EUM: estudos de utilização de medicamentos
- FUNCAP: Fundação Cearense de Apoio a Pesquisa
- GGT: gama glutamil-transferase
- HIAS: Hospital Infantil Albert Sabin
- HUWC: Hospital Universitário Walter Cantídio
- IC: intervalo de confiança
- IMIP: Instituto Materno Infantil de Pernambuco
- KW: teste não paramétrico Kruskal Wallis
- LDH: lactato desidrogenase

- LES: lupus eritematoso sistêmico
- OMS: Organização Mundial de Saúde
- PRM: problema relacionado a medicamento
- PRMOx: PRM envolvendo a oxacilina
- RAM: reação adversa a medicamento
- RAOx: reação adversa a oxacilina
- RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
- RR: risco relativo
- SAME: Serviço de Arquivo Médico e Estatístico
- SIDA: síndrome da imunodeficiência adquirida
- TGO: transaminase glutâmico-oxalacética
- TGP: transaminase glutâmico-pirúvica
- UDCA: ácido ursodeoxicólico
- UFC: Universidade Federal do Ceará
- X: média
- X^2 : teste do qui-quadrado

SUMÁRIO

Resumo	vii
Abstract	ix
Lista de figuras	xi
Lista de tabelas	xii
Lista de abreviaturas	xv
Apresentação	xxi
1. INTRODUÇÃO	23
1.1. Farmacoepidemiologia: Estudos de Utilização de Medicamentos e Farmacovigilância	24
1.2. Os ensaios clínicos e o paciente pediátrico	25
1.3. Uso racional de antimicrobianos	26
1.3.1. Política de antimicrobianos	26
1.3.2. O uso de antimicrobianos no contexto hospitalar e a farmacovigilância	27
1.3.3. Atenção farmacêutica e sua interface com a farmacovigilância	28
1.4. A oxacilina	29
1.4.1. Farmacologia da oxacilina	29
1.4.2. Reações adversas a oxacilina	31
1.4.3. Alternativas terapêuticas	34
1.4.4. <i>Status</i> da oxacilina no Brasil	35
1.5. Justificativa	36
1.5.1. Trabalhos desenvolvidos pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará	36
2. OBJETIVOS	38
2.1. Primeiro estudo	39
2.1.1. Objetivo geral	39
2.1.2. Objetivos específicos	39

2.2. Segundo estudo	40
2.2.1. Objetivo geral	40
2.2.2. Objetivos específicos	40
3. METODOLOGIA	41
3.1. Desenho do estudo	42
3.2. Local do estudo	42
3.3. Seleção da amostra	43
3.4. Coleta de dados	43
3.4.1. Instrumentos	43
3.4.2. Fontes de dados	45
3.4.3. Sistemática de coleta de dados	45
3.5. Descrição das variáveis	47
3.5.1. Variáveis relacionadas às características sócio-demográficas e antecedentes dos pacientes	47
3.5.2. Variáveis relacionadas à hospitalização	49
3.5.3. Variáveis relacionadas ao uso de medicamentos durante a hospitalização	50
3.5.4. Variáveis relacionadas ao uso de oxacilina durante a hospitalização	51
3.5.5. Variáveis relacionadas às reações adversas e a outros problemas relacionados a medicamentos envolvendo a oxacilina ocorridos durante a hospitalização	52
3.6. Processamento dos dados	54
3.7. Análise de dados	54
3.7.1. Consumo de oxacilina	54
3.7.2. Classificação de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM)	55
3.7.3. Investigação de reações adversas	56
3.7.4. Análise estatística	59
3.8. Questões de ética	62

4. RESULTADOS e DISCUSSÃO	63
4.1. Primeiro estudo	64
4.1.1. Artigo enviado para publicação na Revista do Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP): <i>Reações adversas a oxacilina em crianças hospitalizadas: um estudo prospectivo</i>	65
4.1.2. Resultados e Discussão do primeiro estudo, não contemplados no artigo apresentado anteriormente.	83
4.1.2.1. Análise quantitativa do consumo de oxacilina	83
4.1.2.2. Antecedentes alérgicos, diagnósticos de base e motivos do uso de oxacilina na população em estudo	84
4.2. Segundo estudo	87
4.2.1. Artigo enviado para publicação na Revista Acta Farmacêutica Bonaerense: <i>Perfil de utilização e registro de reações adversas relacionadas a oxacilina em um hospital universitário do estado do Ceará</i>	88
4.2.2. Resultados e Discussão do segundo estudo, não contemplados no artigo apresentado anteriormente	111
4.2.2.1. Faixas etárias e antecedentes dos pacientes monitorizados	111
4.2.2.2. Análise quantitativa do consumo de oxacilina	115
4.2.2.3. Perfil de utilização da oxacilina	116
4.2.2.4. Perfil das reações adversas a oxacilina	121
4.2.2.5. Problemas relacionados a oxacilina identificados	127
5. CONCLUSÕES	129
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	133
6.1. Limitações	134
6.2. Recomendações	136
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	137
8. ANEXOS	144
Anexo 1 - Ficha de notificação de suspeita de reação adversa a medicamento	145

9. APÊNDICES	146
Apêndice 1 – Termo de consentimento	147
Apêndice 2 - Ficha de caracterização do paciente e da farmacoterapia	148
Apêndice 3 - Ficha de registro de medicamentos utilizados durante a internação	152
Apêndice 4 - Ficha de registro de resultados de exames laboratoriais realizados durante a hospitalização	154
Anexo 5 - Ficha para organização final dos dados coletados para introdução em banco de dados	156

APRESENTAÇÃO

A utilização de antimicrobianos no contexto hospitalar constitui um importante alvo de investigação, uma vez que o uso irracional desses medicamentos pode acarretar prejuízos aos pacientes e maiores custos à instituição. Cada vez mais se preconiza a racionalidade, inferindo-se os aspectos de necessidade, eficácia e segurança do medicamento, garantindo resultados farmacoterapêuticos definidos e qualidade de vida ao paciente.

Nesse contexto, este trabalho, intitulado *Monitorização intensiva de reações adversas a oxacilina em pacientes hospitalizados em Fortaleza - Ceará*, apresenta os resultados de dois estudos, realizados com o objetivo de verificar a utilização da oxacilina e, em particular, de identificar e caracterizar reações adversas ao medicamento, atentando para os fatores de risco associados. O PRIMEIRO ESTUDO, *Reações adversas a oxacilina em crianças hospitalizadas: um estudo prospectivo*, foi realizado em dois hospitais de referência do estado do Ceará (Hospital Infantil Albert Sabin e Hospital Universitário Walter Cantídio), sendo a amostra composta apenas por crianças. O SEGUNDO ESTUDO, *Perfil de utilização e registro de reações adversas relacionadas a oxacilina no hospital universitário do estado do Ceará*, foi realizado no Hospital Universitário Walter Cantídio, incluindo pacientes de todas as faixas etárias. Ambos os estudos encontram-se no campo da Farmacoepidemiologia, contemplando os Estudos de Utilização de Medicamentos e a Farmacovigilância.

Quanto à organização das informações e dos resultados a serem apresentados nesta dissertação, para melhor compreensão do leitor, algumas considerações serão feitas, inicialmente, no sentido de auxiliar o manejo e observação dos dados. Assim, a dissertação foi estruturada da seguinte forma:

1. Introdução: a introdução corresponde ao referencial teórico sobre estudos de utilização de medicamentos, atenção farmacêutica, farmacovigilância e reações adversas a oxacilina, promovendo o embasamento necessário para exploração dos resultados.
2. Objetivos: os objetivos (gerais e específicos) de cada estudo são apresentados separadamente.
3. Metodologia: na descrição da metodologia utilizada, são apresentados os procedimentos de coleta de dados, as variáveis utilizadas e as estratégias de organização e tratamento dos dados, utilizadas em ambos os estudos, sendo especificadas as peculiaridades de cada estudo, quando for o caso.
4. Resultados e Discussão: optou-se pela apresentação de parte dos resultados na forma de artigos, no sentido de agilizar o processo de publicação. Os resultados não contemplados nesses artigos são apresentados na sequência do trabalho, assim como a discussão relativa a cada resultado.
5. Conclusões: uma conclusão geral é apresentada no final da dissertação, englobando os dois estudos realizados.
6. Considerações finais: algumas limitações do trabalho em geral e recomendações sobre o uso de oxacilina são apresentadas nas considerações finais da dissertação.
7. Referências bibliográficas: as referências bibliográficas da dissertação, incluindo as utilizadas nos artigos, são listadas em ordem alfabética.
8. Anexos e apêndices: por fim, foram anexados ao trabalho, os instrumentos utilizados durante a coleta e análise de dados.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Farmacoepidemiologia: Estudos de Utilização de Medicamentos e Farmacovigilância

A Farmacoepidemiologia é a aplicação do raciocínio e do método epidemiológico, ao estudo dos efeitos, tanto benéficos quanto adversos, do uso dos medicamentos na população (HARTZEMA, 1991). É composta por duas vertentes complementares que buscam conhecer, analisar e avaliar o impacto dos medicamentos sobre as populações humanas: os estudos de utilização de medicamentos (EUM) e a farmacovigilância (TOGNONI & LAPORTE, 1989).

Este trabalho contempla ambos os campos da Farmacoepidemiologia, pois descreve o perfil de utilização da oxacilina, assim como acompanha a ocorrência de reações adversas ao medicamento nesses mesmos pacientes.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os EUM são estudos referentes à comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial sobre as conseqüências médicas, sociais e econômicas resultantes (WHO, 1997). Já a farmacovigilância envolve “a identificação e a avaliação dos efeitos do uso agudo e crônico dos tratamentos farmacológicos no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos (Tognoni & Laporte, 1989)”.

Os estudos prospectivos permitem o seguimento de uma população específica de pacientes com o objetivo de investigar a utilização de medicamentos e de identificar e quantificar a ocorrência de eventos adversos (SANTOS, 2002). Segundo Lazarou (1998 apud SANTOS, 2002), tais estudos são úteis para se obter uma estimativa acurada de incidência da RAM em pacientes hospitalizados.

1.2. Os ensaios clínicos e o paciente pediátrico

Os ensaios clínicos constituem um método experimental comparativo, de participação consentiva e livre, para verificação da segurança e eficácia de fármacos e para validação de medicamentos em todas as suas características operacionais (SILVA, 2002). De acordo com suas características e objetivos específicos, podem ser considerados estudos de Fase I, II, III ou IV.

Os estudos de Fase I correspondem à verificação da segurança e faixa de dosagem do medicamento, num número necessariamente reduzido de voluntários sãos. Quanto ao nível de eficácia do novo fármaco para o tratamento de uma determinada patologia, o mesmo é estabelecido pelos estudos de Fase II, onde se utilizam voluntários portadores da patologia que se pretende tratar. Depois de satisfeitos os requisitos de segurança e de comprovação de eficácia, os pesquisadores podem aprofundar-se na replicação dos estudos anteriores com um maior número de participantes e por períodos mais longos. Tais estudos compreendem a Fase III, onde é estabelecido o perfil do novo fármaco. Os conhecimentos sobre os efeitos indesejáveis são um dos pontos cruciais de aprofundamento. Ao final desta fase, o novo medicamento estará pronto para a aprovação pelo órgão de vigilância sanitária, e os pesquisadores contaram com cerca de 85-90% do conhecimento sobre o fármaco (SILVA, 2002).

A Fase IV, também chamada de fase pós-comercialização, diz respeito à revisão, aprofundamento e vigilância do novo fármaco. Ocorre após liberação para comercialização, sendo, portanto, relacionados com o aprofundamento dos mecanismos farmacodinâmicos, com aspectos farmacocinéticos particulares, como durante certas patologias, ou na vigência de uso concomitante de certos fármacos. A investigação constante sobre o surgimento de reações adversas a medicamentos (RAM) é uma tônica desses estudos, especialmente considerando que as RAM de incidências situadas entre 0,5 e 5% freqüentemente só são detectadas em estudos muito amplos de farmacovigilância (SILVA, 2002).

Alguns grupos específicos de pacientes, por motivos éticos, legais e econômicos, são excluídos dos ensaios clínicos, como é o caso dos idosos, gestantes, pacientes com co-morbidades e crianças. No caso dos pacientes pediátricos, além do fato de serem excluídos dos ensaios clínicos, têm suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas modificadas ao longo do tempo, o que os torna vulneráveis ao uso inadequado dos medicamentos (BONATI, 2000). Desta forma, a fase pós-comercialização dos medicamentos, proporciona o uso empírico de medicamentos nesses pacientes, o que leva a *American Society of Hospital Pharmacists* a considerar a população pediátrica como verdadeiros órfãos terapêuticos, constituindo um desafio singular para o provedor de assistência farmacêutica (ASHP, 1994).

1.3. Uso racional de antimicrobianos

1.3.1. Política de antimicrobianos

A resistência bacteriana aos antibióticos vem crescendo de maneira alarmante em todo o mundo, principalmente devido ao uso inadequado e muitas vezes desnecessário, de medicamentos antimicrobianos. Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS/ OMS), ficou constatado que na América Latina, em determinadas áreas e serviços, cerca de 75% dos antibióticos são prescritos inadequadamente. E, infelizmente, devido ao uso inadequado dos antimicrobianos, a resistência bacteriana, em algumas áreas e serviços, tem sido constatada em até 50% dos casos (RABELO, 2002).

Os grandes avanços da ciência, da arte do tratar e curar, impulsionados pelo desenvolvimento de fármacos cada vez mais potentes, transmitem a ilusão de que todos os problemas podem ser resolvidos, gerando uma exacerbação espontânea da “obsessão terapêutica” de tomar e administrar medicamentos (FUCHS, 1998), que por sua vez, incrementa o uso inapropriado dos medicamentos (MANASSE, 2000), promovendo maiores riscos e custos (ALLAN et al., 1990; ROBERTSON et al.,

1995). Desta forma, o foco principal de uma política adequada de antimicrobianos consiste em uma adequada prescrição desses medicamentos (RABELO, 2002).

O estabelecimento de diretrizes que orientem a prescrição de antimicrobianos se faz necessário. Desta forma, a elaboração de programa de controle de resistência aos antimicrobianos deve enfatizar três pontos-chave: a prevenção e controle de infecções hospitalares; a elaboração de um diagnóstico etiológico eficiente, que oriente o uso racional de antimicrobianos; e a prevenção da transmissão cruzada de cepas multirresistentes entre os pacientes (RABELO, 2002).

Nem sempre a política de restrição implicará necessariamente em uma redução dos níveis de resistência aos antimicrobianos. Porém, essa estratégia deve ter como base a qualidade assistencial, visando reduzir os custos e melhorar a evolução médica do paciente (RABELO, 2002).

No contexto hospitalar, os meios de controle do uso de antimicrobianos basicamente podem ser constituídos por um formulário padronizado de uso limitado dos antimicrobianos e por um programa efetivo de controle de infecções hospitalares. A concomitância dessas duas estratégias pode minimizar ou até eliminar a resistência microbiana (RABELO, 2002).

1.3.2. O uso de antimicrobianos no contexto hospitalar e a farmacovigilância

Os antibióticos, devido ao seu elevado grau de utilização no contexto hospitalar, têm grande participação nos índices de RAM (VAN HOUTEN et al., 1998). O tratamento de processos infecciosos com agentes antimicrobianos exige conhecimento ou presunção da etiologia da infecção, a fim de que se possa decidir pela escolha da droga em função da sensibilidade apresentada pelo microrganismo. Exige, também, o adequado conhecimento das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos medicamentos antimicrobianos usados, e cuidadosa avaliação

das características fisiológicas e patológicas do hospedeiro, no sentido de se adaptar a terapêutica às condições do paciente, de maneira a se obter a máxima eficácia com o mínimo de efeitos adversos (TAVARES, 1994).

Mediante esse cenário, a Farmacovigilância tem um importante papel no âmbito hospitalar, pois é ela que fornece os subsídios necessários à realização de estudos que busquem a prevenção de riscos evitáveis na exposição a antimicrobianos.

1.3.3. Atenção farmacêutica e sua interface com a farmacovigilância

Atenção Farmacêutica é conceituada por Hepler e Strand (1990) como: “componente do exercício profissional da Farmácia que compreende uma interação direta do farmacêutico com o paciente, objetivando atender a necessidade destes, em relação aos medicamentos, com o objetivo de alcançar resultados definidos, que melhorem a qualidade de vida do paciente”.

Na Espanha, a atenção farmacêutica tem se desenvolvido intensamente. Segundo o Consenso de Granada, a atenção farmacêutica é “a participação ativa do farmacêutico na assistência ao paciente na dispensação e seguimento do tratamento farmacoterapêutico, cooperando com o médico e outros profissionais de saúde, a fim de conseguir resultados que melhorem a qualidade de vida dos pacientes” (CONSENSO 2001).

Kuti et al. (2001; apud RABELO, 2002), verificaram que com a participação do farmacêutico em programa de antibioticoterapia seqüencial, o custo médio por paciente com essa droga, caiu de US\$ 158,00 para US\$ 90,00, tendo a média de duração da terapia parenteral caído de 7 para 3 dias, com significância estatística do achado. Já a presença de farmacêuticos em visitas clínicas em unidade de terapia intensiva (UTI) propiciou, segundo publicação do *Critical Care International* (1999), uma redução de 66% na incidência de eventos adversos relacionados a medicamentos (RABELO, 2002).

A Atenção Farmacêutica é uma das entradas do sistema de farmacovigilância, ao identificar e avaliar problemas/ riscos relacionados a segurança, efetividade e desvios de qualidade de medicamentos, por meio do acompanhamento/ seguimento farmacoterapêutico ou outros componentes da Atenção Farmacêutica. Isto inclui a documentação e a avaliação dos resultados, gerando notificações e novos dados para o sistema, por meio de estudos complementares (II Consenso Brasileiro sobre Problemas Relacionados a Medicamentos, 2002).

Na medida que o sistema de farmacovigilância retro-alimenta a atenção farmacêutica, por meio de alertas e informes técnicos, informações sobre medicamentos e intercâmbio de informações, potencializa as ações clínicas individuais (acompanhamento/ seguimento, dispensação, educação), outras atividades de atenção e assistência farmacêutica como o processo de seleção de medicamentos, a produção de protocolos clínicos com prática baseada em evidências, integrada nas ações interdisciplinares e multiprofissionais, entre outras. Dessa forma, obtém-se a melhora da capacidade de avaliação da relação benefício/ risco, otimizando os resultados da terapêutica e contribuindo para a melhoria da qualidade devida e adequação do arsenal terapêutico (II Consenso Brasileiro sobre Problemas Relacionados a Medicamentos, 2002).

1.4. A oxacilina

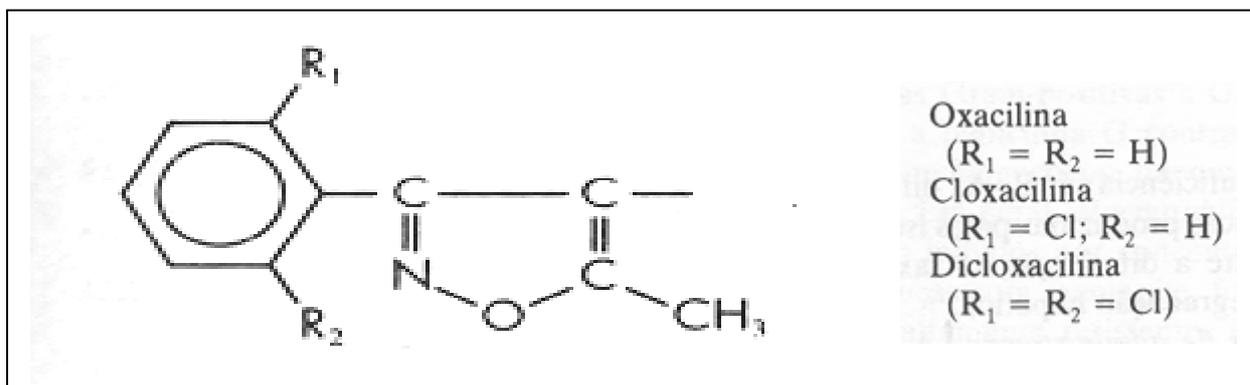
1.4.1. Farmacologia da oxacilina

A oxacilina é uma penicilina semi-sintética, penicilinase resistente, pertencente à classe das isoxazolilpenicilinas, e consistindo de um anel tiazolidínico conectado ao anel β -lactâmico. Geralmente é utilizada por via endovenosa, no tratamento de infecções estafilocócicas como furunculose, broncopneumonias, abscessos, osteomielites, meningites, septicemias, artrite séptica, endocardite, síndrome da pele escaldada e outras condições causadas por estafilococos resistentes a outras penicilinas (CHARLES et al., 2000; ELLSWARTH et al., 2002).

A oxacilina pode ser administrada por via oral, intramuscular ou intravenosa. Apesar de resistir à ação do suco gástrico, sua absorção pelo trato gastrointestinal é cerca de 30% da dose administrada. O alimento interfere na absorção do medicamento, que deve ser administrado com o estômago vazio, quando utilizada a via oral. De 30 a 60 minutos após injeção intramuscular de 500mg, as concentrações sanguíneas máximas atingem o nível de 14 a 16 $\mu\text{g/ml}$. Após a dose intravenosa de 1g, obtém-se concentração sanguínea de 40 $\mu\text{g/ml}$ de oxacilina (SILVA, 2002).

O medicamento se distribui amplamente e liga-se 90 a 93% às proteínas plasmáticas. É eliminado principalmente pelos rins, pelo mecanismo de secreção tubular. Na urina, encontra-se 30-50% da droga inalterada. Sofre maior metabolização do que as outras penicilinas isoxazolídicas, alcançando a taxa de 45-50%. Sua meia vida é pouco prolongada nos pacientes anúricos, não exigindo ajustes de posologia (SILVA, 2002).

Figura 1 – Estrutura molecular da oxacilina e seus análogos cloxacilina e dicloxacilina.



Fonte: GOODMAN & GILMAN, 1991.

1.4.2. Reações adversas a oxacilina

A oxacilina pode provocar reação de hipersensibilidade em pacientes com alergia à penicilina ou asma. Reações imediatas geralmente ocorrem dentro de 20 minutos de administração e podem se agravar a partir da urticária e prurido para edema angioneurótico, laringoespasma, colapso vascular e morte. Essas reações anafiláticas são muito raras, e geralmente ocorrem depois de uma administração parenteral; mas já ocorreram também depois de um tratamento oral. Reações aceleradas podem ocorrer entre 20 minutos e 48 horas depois da administração, podendo incluir urticária, prurido e febre. Embora laringoespasma e hipotensão ocasionalmente ocorram, casos de fatalidade são incomuns. Reações alérgicas retardadas geralmente ocorrem 2 a 4 semanas após início da terapia com o antimicrobiano; neste caso, as manifestações incluem síndromes como a da doença do soro (OXACILLIN, 2000).

Várias reações adversas relacionadas ao uso de oxacilina e de seus análogos têm sido descritas. Agranulocitose associada a flucloxacilina (BURTON et al., 1995) colestase centrilobular com bile em canalículo e histiócito sinusoidal (SIEGMUND et al., 1993), rash papular eritematoso, granuloma não caseoso e hepatite envolvendo o uso de dicloxacilina (SAAB et al., 1996) e oxacilina (MARAQA et al., 2002), e ainda vasculite cutânea após tratamento com oxacilina (KOUTKIA et al., 2001) constituem alguns exemplos.

Alguns estudos têm comparado a frequência de reações adversas à oxacilina e a outros anti-infecciosos (DAHLGREN et al., 1997; MARAQA et al., 2002). Dahlgren et al., 1997, revisaram os registros sobre pacientes que receberam terapia anti-infecciosa entre 1990 a 1994, e relacionaram aos índices de reações adversas a medicamentos (RAM) documentadas nesses pacientes; de um total de 2488 casos de terapia anti-infecciosa, ocorreram RAM em 10,9% dos pacientes. Nafcilina e/ou oxacilina foram utilizadas em 105 casos, com uma taxa de RAM de 31,4%. As reações mais frequentes foram *rash* e flebite. Tal estudo, realizado com pacientes recebendo tratamento domiciliar com oxacilina ou nafcilina, mostrou uma desproporção entre o

alto número de RAM, comparado com os pacientes que receberam outros agentes anti-infecciosos.

Já existem relatos de tratamentos para algumas reações adversas da oxacilina e de seus análogos. Piotrowicz et al., 1995, descreveram dois casos de icterícia persistente associada a flucloxacilina, onde se utilizou como tratamento o ácido ursodeoxicólico (UDCA), com acompanhamento dos níveis de bilirrubina sérica. A icterícia por flucloxacilina geralmente resolve-se em seis semanas, mas pode persistir por anos ou indefinidamente e continuar causando dano hepático e morte sete anos após a descontinuação do medicamento (MIROS et al., 1990). Um tratamento efetivo ainda não tinha sido descrito. Em ambos os casos relatados, a biópsia hepática mostrou colestase canalicular e leve infiltração periportal, com eosinofilia e leucócitos polimorfonucleares. Em ambos os casos, os níveis de bilirrubina sérica normalizaram-se com o uso de UDCA.

Um possível mecanismo de ação das reações adversas às isoxazolilpenicilinas tem sido investigado por alguns autores. Em 2001, Lakehal et al. determinaram como a flucloxacilina pode induzir citotoxicidade em células hepáticas e biliares. A citotoxicidade foi determinada através da liberação de lactato desidrogenase em culturas primárias de hepatócitos humanos e de células derivadas do epitélio biliar. A análise foi feita através de cromatografia, ressonância magnética nuclear e espectrometria de massa. O estudo concluiu que, os hepatócitos, principalmente via atividade do CYP3A4, geram metabólitos da flucloxacilina, que incluem 5'-hidroximetilflucloxacilina que podem induzir citotoxicidade em células do epitélio biliar. Esse metabólito pode, eventualmente, contribuir para a patogênese das colangiopatias induzidas por medicamentos.

A comparação de grupos de pacientes especiais também pode ser útil na determinação da citotoxicidade da oxacilina. Em 1994, Saliva et al. comparou pacientes HIV positivos com pacientes não identificados como HIV positivos, ambos os grupos tratados com oxacilina, com o objetivo de testar a hipótese de que

portadores do HIV teriam maior sensibilidade para desenvolver hepatite química. Todos os pacientes receberam oxacilina por pelo menos 10 dias ou pararam a terapia devido a hepatotoxicidade, definida por aumento dos níveis de aspartato ou alanina aminotransferase, por no mínimo três vezes o limite normal. Os níveis voltaram ao normal após a descontinuação da terapia. Dos pacientes HIV positivos, 81% mostraram hepatotoxicidade durante a terapia com oxacilina, comparados a 4,5% do grupo controle. Dos 28 pacientes não identificados como HIV positivos, somente um mostrou hepatotoxicidade. Não se sabe se a hepatite vista nesses pacientes é imunologicamente ou quimicamente mediada. Sabe-se que o anel isoxazolil da oxacilina pode ser degradado a 2-butanona e hidroxilamina. Foi postulado que os “catadores” de hidroxilamina derivados da glutathione são necessários para prevenir citotoxicidade, e os pacientes HIV positivos tem deficiência de glutathione sistêmica. Desta forma, os resultados desse estudo apóiam fortemente a conclusão de que os pacientes HIV infectados estão susceptíveis a hepatotoxicidade por oxacilina.

A determinação dos fatores de risco das reações adversas decorridas do uso de oxacilina tem sido objetivo de alguns estudos. Em 1993, Fairley et al. realizaram um estudo de caso-controle com o objetivo de determinar os fatores predisponentes ao desenvolvimento de icterícia associada a flucloxacilina. Os pacientes que desenvolveram icterícia em até 8 semanas depois de interrompida a flucloxacilina, mostraram resultados laboratoriais que sugeriam colestase. Utilizaram-se quatro controles para cada caso, sendo definidos como controles pacientes que utilizaram flucloxacilina sem o desenvolvimento de icterícia. O aumento da idade e a duração prolongada da terapia com flucloxacilina foram encontrados como sendo fatores de risco para o desenvolvimento de icterícia. Pacientes acima de 55 anos apresentaram odds ratio de 18,61% (5,16 a 67,17), comparados com pacientes abaixo de 30 anos. A *odds ratio* para pacientes com duração do tratamento acima de 14 dias foi de 7,13 (2,90 a 17,58), comparados com os pacientes tratados por 14 dias ou menos. A dose e a via de administração não foram relacionadas ao risco de icterícia.

As reações de pele e mucosa foram abordadas por um outro autor (torres et al., 1996) pesquisando a via de administração como possível fator de risco. O estudo que teve por objetivo dizer se cloxacilina (CLX) induz uma resposta seletiva somente após administração oral em um caso suspeito e estudar se existem diferenças entre as formulações oral e parenteral. A CLX administrada por via parenteral foi bem tolerada, mas 30 minutos após a administração oral desenvolveu-se progressivo eritema generalizado com prurido, angioedema facial e taquicardia. Amostras de urina mostraram um aumento da excreção de N-metilhistamina três horas após a administração oral, mas nenhuma mudança após administração parenteral de CLX ou de outras penicilinas, indicando que a histamina foi liberada durante o episódio alérgico com CLX oral. A análise das formulações por HPLC indicou que não existem diferenças entre os polímeros e que nenhum outro material contaminante estava presente. O estudo concluiu que a via oral deve favorecer a produção de um metabólito não produzido por via parenteral.

1.4.3. Alternativas terapêuticas

A problemática das reações adversas a isoxazolilpenicilinas, em alguns países, tem motivado o estudo sobre as possíveis alternativas terapêuticas para esses antibióticos, a serem utilizadas especialmente nos casos onde fatores de risco estejam presentes.

Em 2000, um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico, comparou a eficácia e segurança da linezolida, uma oxazolidinona, com a oxacilina e dicloxacilina em pacientes com infecções complicadas na pele e tecido mole. A conclusão do estudo foi que a linezolida é bem tolerada e tão segura quanto oxacilina/dicloxacilina para infecções complicadas da pele e tecido mole, com vantagens adicionais da conveniência posológica. Quanto à segurança da linezolida, nenhum dos pacientes (n = 400) apresentou reação adversa grave ou de incidência maior quando comparada à oxacilina. Os efeitos adversos mais frequentes da linezolida foram: náusea (5,8%), cefaléia (5,5%), vômitos (3,3%), hipertensão (3,0%), diarreia (2,8%) e dor no local de

injeção (2,8% - STEVENS et al., 2000). Outras reações descritas foram: alterações da cor da língua e do paladar, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia (GENER et al., 2002). A linezolida teve seu registro concedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em junho de 2000, sendo utilizada também em países como Canadá, Reino Unido, França, Alemanha, Japão, entre outros.

A cefalexina também foi relatada como uma possível terapia alternativa no tratamento de infecções do tecido mole (ROUGHEAD et al., 1999), contudo ainda não existem estudos que comparem sua eficácia à da oxacilina ou seus análogos.

Palacios et al., em 2002, avaliaram a eficácia da cefuroxima, comparada com uma combinação de dicloxacilina e cloranfenicol, no tratamento de crianças com efusão pleural parapneumônica ou empiema. Os resultados do estudo sugeriram que a cefuroxima é uma efetiva e bem tolerada alternativa para o tratamento de crianças com tais diagnósticos.

1.4.4. Status da oxacilina no Brasil

A oxacilina é o representante das isoxazolilpenicilinas no Brasil e faz parte de Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME, 2002). É comercializada nas apresentações frasco-ampola e cápsulas, tendo um alto grau de utilização no contexto hospitalar na forma injetável. O medicamento faz parte da Lista de Medicamentos Genéricos (Lei 9.787/1999) e é produzido, atualmente, por um total de onze laboratórios farmacêuticos (veja tabela abaixo).

Tabela A –Laboratórios produtores de oxacilina no Brasil

<i>Nome da especialidade/ apresentações</i>	<i>Laboratório</i>
<i>Medicamento Genérico</i>	
Oxacilina sódica – frasco-ampola de 500mg	Teuto
<i>Medicamento de Referência</i>	
Staficilin-N – frasco-ampola de 500mg	Bristol-Myers Squibb
<i>Medicamentos Similares</i>	
Oxacilina Eurofarma – frasco-ampola de 500mg	Eurofarma
Oxanon – frasco-ampola de 500mg	Ariston
Oxacelex – frasco-ampola de 500mg	Itafarma
Oxacilina Prodotti - frasco-ampola de 500mg e cápsulas de 250 e 500mg	Prodotti
Bactocilin – frasco-ampola de 500mg	Cellofarm
Oxacilina Cápsulas – cápsulas de 250 e 500mg	Biochimico
Oxacilina sódica – frasco-ampola de 500mg	Cibran
Oxacilina Injetável - frasco-ampola de 500mg	Biochimico
Roxacilin - frasco-ampola de 500mg	Royton
Oxacilina Biolab - frasco-ampola de 500mg	Biolab

Fonte: Dicionário de Especialidades Farmacêuticas - DEF 2003.

1.5. Justificativa

1.5.1. Trabalhos desenvolvidos pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará

O Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE) vem coletando casos de suspeita de reação adversa a medicamento (RAM) no Estado desde 1996 em vários hospitais de Fortaleza, incluindo Hospital Universitário Walter Cantídio, Hospital Infantil Albert Sabin, Maternidade Escola Assis Chateaubriand, Hospital do Coração de Messejana, Hospital Distrital Gonzaga Mota – Barra do Ceará, Hospital Distrital Nossas Senhora da Conceição e Hospital da UNIMED, nos quais vem, pouco a pouco,

implantando a atividade de farmacovigilância. Até dezembro de 2002 haviam sido identificados e avaliados 856 casos de suspeita de RAM, dos quais 12,3% envolveram a oxacilina (105 casos).

Conforme a análise do banco de dados do CEFACE, correspondendo ao período de 1997 a 1999, a proporção de casos de reação adversa à oxacilina em relação ao total de notificações era crescente (0,016% , 0,131% e 0,144% em 1997, 1998 e 1999, respectivamente). As reações eram mais frequentes em pacientes do sexo masculino, atingindo principalmente, a faixa etária de 1 a 14 anos. Ainda no ano de 1999, foi descrita a ocorrência de um caso grave e outro fatal de reação adversa a esse antimicrobiano. Além disso, o aumento da incidência dessas reações foi observado também por profissionais de saúde dos hospitais assistidos pelo CEFACE, que externaram a sua preocupação ao serviço de farmacovigilância.

O elevado grau de utilização da oxacilina nos hospitais do Brasil e a inexistência de dados científicos que comprovem sua segurança, especialmente em determinados grupos de pacientes, como por exemplo, os idosos e as crianças ou em situações especiais, como uso crônico (mais de 14 dias), justifica a necessidade da realização de estudos bem planejados que visem testar a existência de fatores desencadeantes das reações.

Além do risco para os pacientes, a ocorrência dessas reações vem representando maiores custos para os hospitais, uma vez que a oxacilina é substituída por vancomicina, um antibiótico bem mais caro. Ressalta-se também, que esses pacientes passam a ser classificados como hipersensíveis à classe das penicilinas, o que os priva do uso de antibióticos eficazes, seguros e econômicos.

OBJETIVOS

2.1. PRIMEIRO ESTUDO

2.1.1. Objetivo geral

- Investigar e caracterizar as reações adversas a oxacilina (RAOx) na população pediátrica, em dois hospitais públicos do Estado do Ceará.

2.1.2. Objetivos específicos

- Determinar a incidência de RAOx na população em estudo;
- Identificar os fatores de risco associados às RAOx nos hospitais em estudo;
- Descrever o perfil dessas reações, observando a gravidade e causalidade;
- Descrever o perfil da população de expostos à oxacilina e, em particular, os que apresentam reatividade.

2.2. SEGUNDO ESTUDO

2.2.1. Objetivo geral

- Estudar a utilização e a ocorrência de reações adversas a oxacilina em pacientes adultos e pediátricos no Hospital Universitário Walter Cantídio, e apontar os fatores que influenciam na ocorrência dessas reações.

2.2.2. Objetivos específicos

- Identificar e classificar PRM envolvendo a oxacilina na população em estudo;
- Determinar a incidência de RAOx na população em estudo;
- Identificar os fatores de risco associados às RAOx no hospital em estudo;
- Descrever o perfil dessas reações, observando a gravidade, causalidade e tipo de hipersensibilidade;
- Descrever o perfil da população de expostos à oxacilina e, em particular, os que apresentam reatividade.

METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

A metodologia descrita a seguir foi utilizada nos dois estudos, sendo especificadas as diferenças, quando for pertinente.

3.1. Desenho do estudo

Estudo de Coorte Longitudinal Prospectivo, de monitorização intensiva de pacientes hospitalizados em hospitais de referência do estado do Ceará. Trata-se de uma coorte não controlada, visto que não há formação simultânea de grupo controle para comparação dos resultados. Nesse tipo de estudo, cada indivíduo é observado mais de uma vez, sendo registradas mudanças e feita a correlação com a utilização do medicamento estudado, ou seja, a oxacilina.

3.2. Local do estudo

O PRIMEIRO ESTUDO foi desenvolvido na Clínica Pediátrica do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC/ UFC), e no bloco D do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS). O SEGUNDO ESTUDO foi realizado no HUWC/ UFC, estendendo-se a todas as clínicas do hospital.

O HUWC/ UFC é um hospital geral, com 228 leitos ativos, taxa média de ocupação de 75,3% dos leitos e taxa média de permanência de 10,3 dias de internação. No ano de 2003, a média de internamentos foi de 465 internamentos/ mês (Serviço de Arquivo Médico e Estatístico/ SAME, janeiro a setembro de 2003). Os 228 leitos encontram-se divididos em 09 clínicas, tendo o hospital 114 leitos disponíveis na clínica médica, dos quais 24 são pediátricos, 84 leitos na clínica cirúrgica e 06 leitos de UTI.

O HIAS é um hospital de referência pediátrica, com 277 leitos; apresentada uma taxa média de ocupação de 90,6% dos leitos, taxa média de permanência de 9,9 dias de internação, tendo apresentado cerca de 7558 internamentos no ano de 2001.

3.3. Seleção da amostra

Critérios de inclusão: foram incluídos nas amostras todos os pacientes que iniciaram tratamento com oxacilina (que receberam pelo menos uma dose do medicamento):

- No período de 01 de outubro de 2000 a 31 de julho de 2001 na Clínica Pediátrica do HUWC, e no período de 01 de julho de 2001 a 31 de março de 2002 no bloco D do HIAS (PRIMEIRO ESTUDO);
- E no período de 01 de julho a 31 de outubro de 2003 no HUWC (SEGUNDO ESTUDO).

Critérios de exclusão: foram excluídos do estudo os pacientes que não concordaram em participar, ou cujo responsável ou acompanhante não concordou em participar, não assinando o Termo de Consentimento. Também foram excluídos (SEGUNDO ESTUDO) os pacientes cujos prontuários não se encontraram disponíveis para consulta e complementação de dados até a data limite de maio de 2004.

3.4. Coleta de dados

3.4.1. Instrumentos

Foram utilizados os seguintes instrumentos:

- Termo de consentimento, onde o paciente ou o responsável pelo mesmo assina, consentindo sua participação na pesquisa – Apêndice 1 – página 148.

- Ficha de caracterização do paciente e da farmacoterapia, utilizada para o registro de informações obtidas de prontuários médicos e complementada através de entrevistas com pacientes, sendo incluídos na ficha: dados sócio-demográficos, hipóteses diagnósticas, evolução clínica, diagnóstico final, antecedentes alérgicos e patológicos, uso anterior de medicamentos, realização de culturas de microrganismos, motivo de prescrição da oxacilina, registro das reações adversas a oxacilina (RAOx) e a classificação das mesmas, medicamentos utilizados devido a RAOx e outros medicamentos utilizados durante a hospitalização – Apêndice 2 – página 149.

- Ficha de registro de medicamentos utilizados durante a internação: registro de nome, dose, posologia e horários de administração dos medicamentos utilizados durante a hospitalização – Apêndice 3 – página 153.

- Ficha de registro de resultados de exames laboratoriais realizados durante a hospitalização – Apêndice 4 – página 155.

- Ficha de notificação de suspeita de reação adversa a medicamento, desenvolvida pelo CEFACE – Anexo 1 – página 146.

- Ficha para organização final dos dados coletados para introdução em banco de dados, utilizada no SEGUNDO ESTUDO, onde foram listadas e ordenadas todas as variáveis utilizadas na pesquisa – Apêndice 5 – página 157.

3.4.2. Fontes de dados

Foram utilizados como fontes de dados:

- Entrevista direta com o paciente ou responsável/ acompanhante;
- Entrevista direta com profissionais de saúde (médicos e enfermeiros);
- Prontuários médicos: evoluções clínicas registradas pelos médicos e observações de enfermagem;
- Prescrições médicas: segundas-vias retidas na farmácia hospitalar, de onde foi observado o início do tratamento com a oxacilina, sendo a partir delas realizado o cadastro de pacientes; e prescrições originais retidas nos prontuários médicos, sendo registrados os horários de administração de medicamentos e as anotações de enfermagem relativas à prescrição;
- Resultados de exames laboratoriais realizados retidos nos prontuários médicos (dado coletado mais intensamente durante o segundo estudo).

3.4.3. Sistemática de coleta de dados

A coleta dos dados seguiu a seguinte sistemática:

- Seleção de pacientes: revisão diária das segundas vias das prescrições médicas retidas na farmácia hospitalar, de onde foi detectado o início do tratamento com oxacilina. Diariamente, com exceção de finais de semana e feriados, foram revisadas as prescrições médicas do dia anterior para coleta da informação. Nas segundas-feiras, foram revisadas as segundas vias das prescrições médicas das sextas-feiras, sábados e domingos, seguindo-se a mesma sistemática nos feriados.

- Consentimento de pacientes ou responsáveis: através da assinatura do termo de consentimento, os pacientes ou seus responsáveis autorizaram suas participações na pesquisa;
- Cadastro e seguimento de pacientes: utilizando-se os instrumentos: ficha de caracterização do paciente e da farmacoterapia, ficha de registro de medicamentos utilizados e ficha de registro de resultados de exames laboratoriais, os pacientes foram acompanhados diariamente sendo coletados os dados através de consultas aos prontuários médicos e complementados através de entrevistas diretas aos pacientes ou responsáveis e a equipe médica ou de enfermagem. O aparecimento de qualquer novo sinal ou sintoma durante o tratamento com oxacilina, não relacionado com a doença de base, foi investigado e considerado como uma potencial reação adversa a oxacilina, podendo tal hipótese ser descartada ou confirmada após estudo e avaliação feita pelo CEFACE;
- Registro de PRM envolvendo a oxacilina (apenas no SEGUNDO ESTUDO): durante o seguimento dos pacientes, e através da consulta diária aos prontuários e prescrições médicas foram observados e registrados PRM envolvendo a oxacilina. Foi considerada dose terapêutica de oxacilina, aquela compreendida entre 100 a 200mg/ kg/ dia (KOROLKOVAS, 2002).
- Notificação de RAOx ao CEFACE: a partir dos registros médicos e de enfermagem coletados nos prontuários médicos e com o auxílio da ficha de notificação de suspeita de reação adversa a medicamento, foram notificadas como suspeitas de RAOx, quaisquer anormalidades clínicas ou laboratoriais observadas durante o tratamento com oxacilina e que não fizessem parte dos quadros clínicos específicos das doenças apresentadas pelos pacientes.

3.5. Descrição das variáveis

3.5.1. Variáveis relacionadas às características sócio-demográficas e antecedentes dos pacientes

NOME DA VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	TIPO DE VARIÁVEL
SEXO	Sexo do paciente: M, se masculino e F, se feminino.	Categórica
IDADE	Idade do paciente em anos no dia da internação.	Contínua
FAIXA	Faixa etária em anos em que se encontra o paciente no dia da internação (<1; 1 a 14; 15 a 29; 30 a 59; ≥60). Variável criada a partir dos comandos DEFINE e RECODE e da variável IDADE.	Categórica
IDOSO	Faixa etária em anos em que se encontra o paciente no dia da internação (≤55 ou >55). Variável criada a partir dos comandos DEFINE e RECODE e da variável IDADE.	Categórica
PEDI	Faixa etária em anos em que se encontra o paciente no dia da internação (≤14 ou >14). Variável criada a partir dos comandos DEFINE e RECODE e da variável IDADE.	Categórica
PESO	Peso em kg do paciente no dia da internação	Contínua
ESTCIVIL	Estado civil do paciente no dia da internação (A, se amigado; C se casado; S se solteiro; V se viúvo; I se não informado e N se não aplicável – idade menor que 14 anos).	Categórica

PROCEDEN	Procedência do paciente: C se capital e I se interior do estado.	Categórica
PROFISSA	Profissão do paciente.	Categórica
RENDAFAM	Renda familiar do paciente em salários mínimos (01 SM = R\$ 240,00). 0 para menos de 1 SM; 1 para 1 SM; 2 para de 2 a 4 SM e 5 para a partir de 5 SM.	Categórica
ETILISMO	Prática de etilismo pelo paciente antes da hospitalização. N para não; S para uso crônico; E para uso esporádico; NI para não informado e NA para não aplicável (idade inferior a 14 anos).	Categórica
INTERNAN	Internações anteriores. S para sim; N para não e NI para não informado.	Categórica
NINTERNA	Número de internações anteriores.	Discreta
USMEDCAS	Uso de medicamentos em casa nos 60 dias anteriores à internação. S se sim; N se não e NI se não informado.	Categórica
NMEDCASA	Número de medicamentos usados em casa nos 60 dias anteriores à internação.	Discreta
MEDCASA	Medicamentos utilizados em casa nos 60 dias antes da internação.	Categórica
ALERGIAS	Antecedentes alérgicos. S para sim; N para não e NI para não informado.	Categórica
AGCAUSA	Agentes causadores de antecedentes alérgicos.	Categórica
ANTECPAT	Antecedentes patológicos. S para sim; N para não e NI para não informado.	Categórica
NANTEPAT	Número de antecedentes patológicos.	Discreta
ANTECED	Antecedentes patológicos.	Categórica

3.5.2. Variáveis relacionadas à hospitalização

NOME DA VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	TIPO DE VARIÁVEL
TEMPOINT	Tempo de internação em dias do paciente.	Discreta
DESTINO	Destino do paciente ao deixar o hospital do estudo. A para alta; T para transferência de hospital e O para óbito.	Categórica
EVOLUCAO	Evolução do problema de saúde que motivou a internação do paciente ao deixar o hospital do estudo. R se recuperado; M se melhora; S se seqüela e O se óbito.	Categórica
NHIPOTES	Número de hipóteses diagnósticas na admissão.	Discreta
HIPOTADM	Hipóteses diagnósticas na admissão.	Categórica
DIAGNOST	Diagnósticos finais.	Categórica

3.5.3. Variáveis relacionadas ao uso de medicamentos durante a hospitalização

NOME DA VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	TIPO DE VARIÁVEL
NANTIBIO	Número de antimicrobianos utilizados, incluindo a oxacilina, durante a hospitalização.	Discreta
ATBANOX	Antimicrobianos utilizados antes da oxacilina durante a internação.	Categórica
ATBDEOX	Antimicrobianos utilizados depois da oxacilina durante a internação.	Categórica
ASSOXA	Antimicrobianos associados à oxacilina durante a internação.	Categórica
USMTRRAO	Uso de medicamentos para tratar a(s) reação(ões) adversa(s) à oxacilina (RAOXA) durante a internação. Y: sim e N: não.	Dicotômica Sim/ Não
NMETRRAO	Número de medicamentos utilizados para tratar a(s) RAOXA.	Discreta
METRRAO	Medicamentos utilizados para tratar a(s) RAOXA.	Categórica
USUBSOX	Uso de substitutos da oxacilina após RAOXA. Y: sim e N: não.	Dicotômica Sim/ Não
SUBST	Substituto da oxacilina após RAOXA.	Categórica
NMEDCONC	Número de medicamentos usados concomitantemente a oxacilina durante a hospitalização.	Discreta
CONCOM	Medicamentos usados concomitantemente a oxacilina durante a hospitalização.	Categórica
ATC	Classificação do medicamento segundo o código ATC.	Categórica
NOUMEXO	Número de outros medicamentos além da oxacilina utilizados durante a internação.	Discreta

3.5.4. Variáveis relacionadas ao uso de oxacilina durante a hospitalização

NOME DA VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	TIPO DE VARIÁVEL
ESCOLHA	Ordem de escolha da oxacilina. 1 se primeira escolha; 2 se segunda escolha e 3 se terceira escolha.	Categórica
DOSEOXA	Dose diária da oxacilina utilizada em gramas.	Contínua
DOSEKGOX	Dose diária da oxacilina em kg dividida pelo peso do paciente em kg.	Contínua
DDDOXA	DDD da oxacilina utilizada em gramas	Contínua
DURACOXÁ	Tempo de exposição à oxacilina em dias.	Discreta
DURACAO	Tempo de exposição à oxacilina em dias. ≤ 10 ; 11 a 14 e ≥ 15 .	Categórica
USOOXA	Motivo de prescrição da oxacilina	Categórica
SUSPENOX	Motivo de suspensão da oxacilina. A: fim do tratamento; B: ineficiência terapêutica; C: prescrição irracional; D: suspeita de RAOXA; E: falta na farmácia hospitalar; G: falta de acesso venoso; H: óbito; mudança para ia oral; J: paciente transferido de hospital; F: não informado.	Categórica
CULTURA	Realização de culturas de microrganismos antes ou durante o tratamento com oxacilina. S: sim; N: não e NI: não informado.	Categórica
MICRORGA	Microrganismos isolados antes ou durante o tratamento com oxacilina.	Categórica
SUSPENSA	Suspensão da oxacilina devido a suspeita de RAOXA. Y: sim e N: não.	Dicotômica Sim/ Não
EFICACIA	Ineficácia terapêutica da oxacilina. S: sim; N: não; NA: não avaliada (tratamento durou menos que o necessário para tratar a infecção).	Categórica

TRANSAMI	Realização de dosagens de transaminases durante ou após o uso de oxacilina. A: TGO e TGP normais; B: nenhuma dosagem realizada; C: TGO e TGP aumentadas; D: TGO aumentada e TGP normal e E: TGO normal e TGP aumentada.	Categórica
----------	---	------------

3.5.5. Variáveis relacionadas às reações adversas e a outros problemas relacionados a medicamentos envolvendo a oxacilina ocorridos durante a hospitalização

NOME DA VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	TIPO DE VARIÁVEL
RAOXA	Ocorrência de reação adversa a oxacilina. Y: sim; N: não.	Dicotômica Sim/ Não
NRAOXA	Número de reações adversas a oxacilina registradas.	Discreta
RAOXAC	Descrição da reação adversa a oxacilina registrada.	Categórica
ADROXA	Classificação da RAOXA segundo a terminologia do Programa de Farmacovigilância da OMS.	Categórica
DIARAOX	Tempo de exposição a oxacilina em dias até o aparecimento da RAOXA.	Discreta
DURAROX	Duração da RAOXA em dias.	Discreta
CAUSAOX	Classificação da RAOXA segundo a causalidade. DE: definida; PR: provável; PO: possível; CO: condicional; NR: não relacionada e NC: não classificável.	Categórica
GRAVIOX	Classificação da RAOXA segundo a gravidade. L: leve; M: moderada; G: grave e F: fatal/letal.	Categórica
HIPRAOX	Classificação da RAOXA segundo o tipo de hipersensibilidade. A ou B.	Categórica

EVOLRAO	Evolução da RAOXA no momento da alta hospitalar, transferência ou óbito. R: recuperada; M: melhorada; S: seqüela; O: óbito.	Categórica
NOU TMRO	Número de medicamentos envolvidos na RAOXA além da oxacilina.	Discreta
OUMEROX	Medicamentos envolvidos na RAOXA além da oxacilina.	Categórica
RAMOUTME	Ocorrência de reação adversa a outro medicamento além da oxacilina. Y: sim; N: não.	Dicotômica Sim/ Não
PRMOXA	Ocorrência de pelo menos um Problema Relacionado a Medicamento (PRM) envolvendo a oxacilina. Y: sim; N: não.	Dicotômica Sim/ Não
NPRMOXA	Número de PRM envolvendo a oxacilina registrados.	Discreta
PRM	Classificação do PRM envolvendo a oxacilina registrado segundo o II Consenso de Granada sobre PRM/ 2002. 1: indicação sem medicamento; 2: medicamento sem indicação; 3: ineficiência não quantitativa do medicamento; 4: ineficiência quantitativa do medicamento; 5: insegurança não quantitativa do medicamento; 6: insegurança quantitativa do medicamento.	Categórica
RASH	Ocorrência de <i>rash</i> cutâneo relacionado ao uso de oxacilina.	Dicotômica Sim/ Não
EPIG	Ocorrência de epigastralgia relacionada ao uso de oxacilina.	Dicotômica Sim/ Não
TGP	Ocorrência de aumento de TGP relacionado ao uso de oxacilina.	Dicotômica Sim/ Não
FEBRE	Ocorrência de febre relacionada ao uso de oxacilina.	Dicotômica Sim/ Não

Das variáveis citadas, apenas as variáveis: SEXO, IDADE, AGCAUSA, PESO, TEMPOINT, DIAGNOST, METRRAO, NMETRRAO, USUBSOX, SUBST, DOSEOXA, DOSEKGOX, DURACOX, USOOXA, SUSPENSA, RAOXA, ADROXA, DIARAOXA, CAUSAOX, GRAVIOX, NOUTMRO, OUMEROX, RASH E FEBRE fizeram parte do banco de dados referente ao PRIMEIRO ESTUDO. As demais variáveis descritas somente foram utilizadas no banco de dados referente ao SEGUNDO ESTUDO.

3.6. Processamento dos dados

Finalizada a coleta de dados, os medicamentos foram classificados de acordo com a *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index*, desenvolvida pelo *Norwegian Medicinal Depot* (WHO, 2002). Para classificação das reações adversas a oxacilina, foi utilizada a terminologia adotada pelo Programa de Farmacovigilância da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1995).

No SEGUNDO ESTUDO, a organização final dos dados coletados para introdução em banco de dados, foi feita utilizando-se uma ficha onde foram listadas todas as variáveis pertencentes ao banco de dados. Tal ficha foi preenchida através da revisão das demais fichas usadas na coleta de dados.

3.7. Análise de dados

3.7.1. Consumo de oxacilina

O consumo de oxacilina foi expresso em Dose Diária Prescrita (DDP). A DDP é a dose realmente prescrita na prática clínica diária, podendo variar, tanto de acordo com indicação/ patologias quanto em tradições terapêuticas (SANTOS, 2002). É calculada dividindo-se o consumo de oxacilina em gramas durante o período do estudo, pelo número de pacientes-dia expostos ao medicamento.

3.7.2. Classificação de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM)

Os PRM envolvendo a oxacilina identificados durante o acompanhamento de pacientes no segundo estudo, foram classificados de acordo com o II Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados a Medicamentos (2002), sendo quantificados e calculadas suas frequências por categoria.

O II Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados a Medicamentos adotou a seguinte definição para PRM: “são problemas de saúde, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados da farmacoterapia que, produzidos por diversas causas, conduzem ao não alcance do objetivo terapêutico ou à aparição de efeitos indesejados”.

Várias classificações foram propostas nesse consenso, sendo adotada a que considera necessidade, efetividade e segurança, como os pontos fundamentais na identificação e classificação de PRM:

PRM 1: O paciente sofre um problema de saúde em consequência de não receber um medicamento que necessita;

PRM 2: O paciente sofre um problema de saúde por receber um medicamento que não necessita;

PRM 3: O paciente sofre um problema de saúde em consequência de uma inefetividade não quantitativa do medicamento;

PRM 4: O paciente sofre um problema de saúde em consequência de uma inefetividade quantitativa do medicamento;

PRM 5: O paciente sofre um problema de saúde em consequência de uma insegurança não quantitativa do medicamento;

PRM 6: O paciente sofre um problema de saúde em consequência de uma insegurança quantitativa do medicamento.

3.7.3. Investigação de reações adversas

Análise quantitativa

A frequência de RAOx foi expressa através de incidência acumulada e da densidade de incidência em ambos os estudos. A incidência acumulada de RAOx corresponde ao número de casos de RAOx ocorridas num determinado período de tempo na população exposta à oxacilina. A densidade de incidência de RAOx foi calculada dividindo-se o número de casos de RAOx pelo número de pacientes-dia expostos à oxacilina durante um período determinado de tempo.

A densidade de incidência de reação adversa a oxacilina corresponde à taxa instantânea de desenvolvimento de uma suspeita de RAOx na população, ou seja, o número de reações por população-tempo. É calculada multiplicando-se o número de casos de RAOx por 100, e dividindo-se o resultado pelo número de pacientes-dia expostos à oxacilina.

Análise qualitativa

Reação adversa a medicamento (RAM) é definida como “uma reação nociva, mas não intencional que ocorre após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas na espécie humana para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença, ou para modificar uma função fisiológica” (WHO, 1969; EDWARDS, 1994). A partir dessa base conceitual, as RAOx foram identificadas através da busca ativa no prontuário médico durante o seguimento e de entrevistas com outros profissionais de saúde (médicos, enfermeiros e farmacêuticos), que forneciam informações sobre a possível ocorrência de reação adversa. Os dados necessários à análise dos casos de suspeita de RAOx foram complementados posteriormente no SAME, quando necessário, sendo as reações classificadas em termos de causalidade e gravidade pela equipe do CEFACE, onde foi empregada a metodologia recomendada pela OMS, e descrita por Coelho (1998). Adotou-se a seguinte classificação:

a) Segundo a relação de causalidade entre o uso da oxacilina e o aparecimento da reação (WHO, 2002):

DEFINIDA: um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, ocorrendo em um espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento, e que não pode ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas; a resposta à retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível e o evento deve ser farmacologicamente definido, utilizando-se um procedimento de re-introdução, se necessário.

PROVÁVEL: um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de seqüência razoável da administração do medicamento, com improbabilidade de ser atribuído à doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas, e que segue uma resposta clinicamente razoável após a retirada. A informação de re-introdução não é necessária para completar esta definição.

POSSÍVEL: um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de seqüência razoável da administração do medicamento, mas que poderia também ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas. A informação sobre a retirada do medicamento pode ser ausente ou não clara.

CONDICIONAL: um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, relatados como um evento adverso, sobre o qual são essenciais mais dados para uma avaliação apropriada, ou os dados adicionais estão sob observação.

IMPROVÁVEL: um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com uma relação de tempo com a administração do medicamento que determina uma improvável relação causal, e no qual outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes fornecem explicações plausíveis.

NÃO CLASSIFICÁVEL: um relatório sugerindo uma reação adversa que não pode ser julgada porque a informação é insuficiente ou contraditória, e que não pode ser suplementada ou verificada.

b) Segundo à gravidade das reações (WHO, 2002):

LEVE: não requer tratamentos específicos ou antídotos e não é necessária a suspensão da droga.

MODERADA: exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão da droga agressora. Pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico.

GRAVE: potencialmente fatal, requer a interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa, requer hospitalização ou prolonga a estada de pacientes já internados.

LETAL: contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente.

c) No **SEGUNDO ESTUDO**, as RAOx foram classificadas, ainda quanto ao tipo de hipersensibilidade, sendo a dotada a classificação de Rawlis e Thompson (MEYBOOM et al., 2000):

TIPO A: reações farmacologicamente previsíveis, geralmente dependem da dose, têm alta incidência e morbidade, baixa mortalidade e podem ser tratadas ajustando-se as doses.

TIPO B: reações não farmacologicamente previsíveis, nem dose-dependentes, têm incidência e morbidade baixas, e sua mortalidade pode ser alta. Devem ser tratadas com a suspensão do fármaco.

Os pacientes cujas suspeitas de reação adversa a oxacilina (RAOx) foram classificadas como *Improváveis* ou consideradas *Não classificáveis*, foram considerados, na análise dos dados, como pacientes que não apresentaram RAOx.

3.7.4. Análise estatística

Para análise dos dados foram utilizadas medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (variância e desvio padrão). O cruzamento de variáveis foi realizado utilizando como variável dependente, a ocorrência de RAOx. Os testes aplicados foram a Análise de Variância (ANOVA) e o teste não paramétrico Kruskal Wallis para as variáveis discretas ou contínuas, Teste do Qui-Quadrado para as variáveis categóricas e o Teste Exato de Fisher para as variáveis dicotômicas, quando não foi possível utilizar o teste do Qui-Quadrado. Foi calculado o risco relativo (RR) da ocorrência de RAOx no caso de testes estatisticamente significantes. Considerou-se como teste estatisticamente significativo aquele cujo valor de p encontrado foi menor do que 0,05 para um intervalo de confiança (IC) de 95%.

PRIMEIRO ESTUDO:

Variáveis Dependentes	Variáveis Independentes	Análise Estatística
RAOXA Dicotômica (Sim/ Não)	Quantitativas contínuas Idade do paciente em anos Peso do paciente em kg Dose diária da oxacilina em gramas Dose diária da oxacilina em gramas dividida pelo peso do paciente em kg	ANOVA ou Kruskal Wallis
	Quantitativas discretas Tempo de internação em dias Tempo de exposição a oxacilina em dias	
	Qualitativas categóricas Sexo do paciente Relato de antecedentes alérgicos	Teste do qui quadrado ou Teste Exato de Fisher

SEGUNDO ESTUDO:

Variáveis Dependentes	Variáveis Independentes	Análise Estatística
<p>RAOXA Dicotômica (Sim/ Não)</p>	<p>Quantitativas contínuas Idade do paciente em anos Peso do paciente em kg Dose diária da oxacilina em gramas Dose diária da oxacilina em gramas dividida pelo peso do paciente em kg Dose diária definida (DDD) da oxacilina em gramas</p> <p>Quantitativas discretas Tempo de internação em dias Número de hipóteses diagnósticas no momento da internação Número de internações anteriores Número de medicamentos usados em casa nos últimos 60 dias Número de antecedentes patológicos Número de antimicrobianos utilizados durante a internação Tempo de exposição a oxacilina em dias Número de medicamentos usados concomitantemente a oxacilina</p>	<p>ANOVA ou Kruskal Wallis</p>

RAOXA Dicotômica (Sim/ Não)	Qualitativas categóricas Sexo do paciente Faixa etária em anos do paciente Estado civil do paciente Procedência do paciente Renda familiar do paciente Relato de internações anteriores Uso de medicamentos em casa nos últimos 60 dias Relato de antecedentes alérgicos Relato de antecedentes patológicos Ordem de escolha da oxacilina (1ª ou 2ª escolha) Eficácia terapêutica da oxacilina (sim/não) Ocorrência de reação adversa a outro medicamento Evolução do paciente no momento da alta Destino do paciente ao deixar o hospital	Teste do qui quadrado ou Teste Exato de Fisher
--	---	--

3.8. Questões de ética

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), recebendo parecer favorável. Foram respeitados todos os direitos dos pacientes ao anonimato e à autonomia, sendo utilizado um termo de consentimento, onde o paciente ou seu responsável autorizou ou não a sua participação no projeto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS e DISCUSSÃO

4.1. PRIMEIRO ESTUDO

4.1.1. Artigo enviado para publicação na Revista do Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP): *Reações adversas a oxacilina em crianças hospitalizadas: um estudo prospectivo.*

Título:

Reações adversas a oxacilina em crianças hospitalizadas: um estudo prospectivo

Adverse reactions to oxacillin in hospitalized children: a prospective study

Autores:

SOUZA, M.O.B.; ARAÚJO, M.C.C.; SANTIAGO, R.A.; COELHO, H.L.L.; FONTELES, M.M.F.

Nome: Mariana de Oliveira Brizeno de Souza (1) – responsável pela troca de correspondências.

Endereço: Rua Delmiro de Farias, nº 1799, Bairro Rodolfo Teófilo, CEP 60430-170. Fortaleza, Ceará.

Nome: Maria da Conceição Castro de Araújo (2)

Endereço: Rua Ieda Pereira, nº427-A, Bairro Parque Manibura, CEP 60821-570. Fortaleza, Ceará.

Nome: Raquel Araújo de Santiago (2)

Endereço: Av. Desembargador Gonzaga, nº1730. Bairro: Cidade dos Funcionários, CEP 60823-000. Fortaleza, Ceará.

Nome: Prof^ª Dr^ª Helena Lutécia Luna Coelho (1;2)

Endereço: Rua Fausto Cabral, nº1188, Bairro: Papicu, CEP 60155-410. Fortaleza, Ceará.

Nome: Prof^ª Dr^ª Marta Maria de França Fonteles (1;2)

Endereço: Rua Cônsul Gouveia, nº 469, Bairro Carlito Pamplona, CEP 60335-390. Fortaleza, Ceará.

Instituição:

(1) Mestrado em Ciências Farmacêuticas Área de Concentração em Farmácia Clínica/ Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará-DEFA/ UFC e (2) Curso de Farmácia – DEFA/ UFC. Rua Capitão Francisco Pedro, 1210. Bairro Rodolfo Teófilo, CEP 60431-327 Fortaleza, Ceará.

Fontes de auxílios:

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação Cearense de Apoio a Pesquisa (FUNCAP), através da concessão de bolsas de iniciação científica e de mestrado, respectivamente.

RESUMO

Objetivos: Caracterizar reações adversas à oxacilina (RAOx) na população pediátrica, em dois hospitais públicos de Fortaleza. Métodos: Coorte prospectiva de pacientes hospitalizados, onde foram incluídas as crianças expostas à oxacilina no Hospital Universitário Walter Cantídio, entre outubro/2000 e julho/2001, e no Hospital Infantil Albert Sabin, entre julho/2001 e março/2002. O seguimento de pacientes foi feito através de visitas diárias às enfermarias, análise de prontuários e prescrições, de onde foram coletados dados sócio-demográficos, história clínica, medicamentos prescritos, resultados de exames laboratoriais, ocorrência de RAOx, substituição da oxacilina e uso de medicamentos para tratar a reação. Os casos de RAOx foram notificados e classificados quanto à causalidade e gravidade, sendo realizados testes estatísticos pertinentes. Resultados: Dos 130 pacientes expostos à oxacilina, 27 apresentaram RAOx (20,8%), sendo a febre a reação mais frequente (50%), seguida do *rash* cutâneo (35,7%). A conduta mais utilizada foi suspensão da oxacilina (52%). A maioria das reações foi considerada *Provável*, pois a oxacilina foi o único medicamento envolvido na reação e 92,6% dos casos tiveram gravidade *Moderada*, sendo necessárias intervenções terapêuticas devido à RAOx. Observou-se que o tempo de exposição à oxacilina, assim como o tempo de internação, foram em média, maiores nos pacientes que apresentaram RAOx comparativamente aos que não apresentaram, sendo essa diferença, estatisticamente significativa. O tempo de exposição maior que 14 dias revelou-se um fator de risco para a ocorrência de RAOx (risco relativo = 5,46). Conclusões: Recomenda-se a administração cautelosa de oxacilina em crianças, com duração do tratamento estabelecida, evitando-se tratamento empírico e uso prolongado.

Palavras-chave: oxacilina; monitorização; reação adversa; seguimento farmacoterapêutico.

ABSTRACT

Aims: To characterize the oxacillin-induced adverse reactions (OX-AR) in pediatric population of two public hospitals of Ceará. **Methods:** Prospective cohort study of hospitalized children receiving oxacillin in the Hospital Universitário Walter Cantídio (from October 2000 to July 2001) and in the Hospital Infantil Albert Sabin (from July 2001 to March 2002). By visiting the wards daily, examining medical and nursing records and attending clinical records and drug orders, details were recorded on sociodemographic information, personal and family medical history, prescribed drugs, laboratory results, history of adverse reactions, replacement oxacillin for other drug and the use of drugs for adverse reaction treatment. The suspected OX-ARs were recorded and classified according to causality and severity. **Results:** From 130 patients receiving oxacillin, 27 ones presented OX-ARs (20,8%). The most frequent reaction was fever (50%), followed by cutaneous rash (35,7%). The most usual procedure was the replacing of oxacillin administration (52%). The majority of OX-ARs were considered as *Probable*, because the oxacillin was unique drug involved in reaction, and 92,6% of reports were considered as *Moderate*, needing therapeutic interventions due to OX-AR. A significant association between the time and occurrence of OX-AR, as well as between the hospitalization time and occurrence of OX-AR was detected. The exposure time more than 14 days was considered as a risk factor for occurrence of OX-AR (relative risk = 5,46). **Conclusion:** Careful administration of oxacillin in children is recommended, with duration of treatment promptly established, avoiding empiric and long-term treatment with the drug.

Key words: oxacillin, monitoring, adverse reaction, pharmacotherapeutic follow-up.

INTRODUÇÃO

Os pacientes pediátricos, por não estarem sujeitos aos ensaios clínicos para verificação da atividade farmacológica e segurança dos medicamentos, constituem a classe de usuários mais exposta aos efeitos indesejáveis dos mesmos. Além disso, as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas nessa faixa etária se modificam ao longo do tempo, o que a torna particularmente vulnerável ao uso inadequado de medicamentos (BONATI et al., 2000; SHIRKEY et al., 1999). As infecções são a causa mais comum de doenças na infância, o que explica a elevada prevalência da prescrição de antimicrobianos em pediatria.

A oxacilina é um antibiótico β -lactâmico meticilino-resistente, pertencente à classe das isoxazolilpenicilinas, utilizado no tratamento de infecções estafilocócicas como furunculose, broncopneumonias, abscessos, osteomielites, meningites, septicemias, artrite séptica, endocardite, síndrome da pele escaldada e outras condições causadas pelo estafilococo resistente a outras penicilinas (CHARLES et al., 2000; ELLSWARTH et al., 2002).

A oxacilina pode provocar reação de hipersensibilidade em pacientes com alergia à penicilina ou asma. Reações imediatas geralmente ocorrem dentro de 20 minutos após a administração e podem se agravar desde urticária e prurido até edema angioneurótico, laringoespasma, colapso vascular e morte. Essas reações anafiláticas são muito raras, e geralmente ocorrem depois de uma administração parenteral, mas existem casos ocorridos após tratamento oral. Reação imediata pode ocorrer entre 20 minutos e 48 horas depois da administração, incluindo urticária, prurido e febre; embora laringoespasma e hipotensão ocasionalmente ocorram, casos de fatalidade não são tão comuns. Reações alérgicas retardadas geralmente ocorrem depois de 2 a 4 semanas após o início da terapia com o antimicrobiano; as manifestações incluem síndromes como a da doença do soro (OXACILLIN, 2000).

Dahlgren et al. (1997) revisaram os registros sobre pacientes que receberam terapia anti-infecciosa entre 1990 a 1994, e relacionaram aos índices de reações adversas a medicamentos (RAM) documentadas nesses pacientes; de um total de 2488 casos de terapia anti-infecciosa, ocorreram RAM em 10,9% dos pacientes. Nafcilina e/ou oxacilina foram utilizadas em 105 casos, com uma taxa de RAM de 31,4%. As reações mais frequentes foram *rash* e flebite. O estudo, com pacientes recebendo tratamento domiciliar com oxacilina ou nafcilina, mostrou um alto número de reações adversas a esses medicamentos, comparado com os pacientes que receberam outros agentes anti-infecciosos.

Num outro trabalho de revisão, Maraqa et al. (2002) compararam as RAM à oxacilina com as RAM à nafcilina e outros antimicrobianos em pacientes recebendo terapia antimicrobiana endovenosa domiciliar. Os exames laboratoriais utilizados foram: taxa de sedimentação eritrocitária, proteína C reativa e provas de função hepática naqueles pacientes que desenvolviam sintomas. O critério de diagnóstico incluiu a relação temporal, o curso da reação após descontinuação e a resposta à re-administração do medicamento. Um total de 69 (21,8%) casos de RAM ocorreu em 317 tratamentos antimicrobianos. A média de idade dos pacientes foi 7,5 anos, variando de 2 a 9 anos. As RAM ocorreram mais frequentemente no grupo tratado com oxacilina (58,5%) do que no tratado com nafcilina (29,3%; $P=0,004$), clindamicina (12,5%, $P<0,001$) e outros antimicrobianos (14,4%, $P<0,001$). Hepatotoxicidade e *rash* ocorreram em 22% e 31,7%, respectivamente, de um total de 41 pacientes tratados com oxacilina. Dos 12 casos de hepatotoxicidade encontrados, 9 pacientes receberam oxacilina, sendo 7 deles, do sexo masculino. O tempo médio de resolução da hepatotoxicidade foi 14,2 dias após a descontinuação da oxacilina. Com base na análise retrospectiva, o uso de oxacilina em crianças esteve associado a uma alta incidência de hepatotoxicidade e *rash*, comparado ao uso de nafcilina e outros antimicrobianos endovenosos. Os resultados desse estudo sugerem que, quando possível, é prudente evitar o uso da oxacilina no tratamento de infecções pediátricas e, caso seu uso seja necessário, os pacientes devem ser alertados sobre a possibilidade de

reações adversas e sua função hepática deve ser monitorizada periodicamente, especialmente quando a duração do tratamento exceder duas semanas.

Alguns trabalhos têm apontado, com sucesso, possíveis alternativas terapêuticas para a oxacilina. Em 2000, um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico, comparou a eficácia e segurança da linezolida, uma oxazolidinona (nova classe de antimicrobianos sintéticos), com a oxacilina e a dicloxacilina em pacientes com infecções complicadas na pele e tecido mole (GENER et al., 2002). A cefalexina também foi relatada como uma possível terapia alternativa no tratamento de infecções do tecido mole (ROUGHEAD et al., 1999), e a cefuroxima, para o tratamento de crianças com efusão pleural parapneumônica ou empiema (PALACIOS et al., 2002).

A oxacilina é o único representante das isoxazolilpenicilinas no mercado farmacêutico brasileiro e faz parte de Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME, 2002). É comercializada nas apresentações: frasco-ampola e cápsulas, tendo um alto grau de utilização no contexto hospitalar na forma injetável. No Brasil, o medicamento é comercializado por oito laboratórios farmacêuticos, como produtos genéricos e similares.

Reações adversas a oxacilina representaram 14,4% dos casos de RAM registradas pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE) no ano de 1999, sendo observada uma proporção crescente de casos de reação adversa à oxacilina em relação ao total de notificações (0.016; 0.131 e 0.144 em 1997, 1998 e 1999, respectivamente). Tais reações foram todas hospitalares, sendo mais frequentes em pacientes do sexo masculino, atingindo, principalmente, a faixa etária de 1 a 14 anos. Ainda no ano de 1999, foi descrito um caso grave e outro fatal de reação adversa a esse antimicrobiano, ambos envolvendo crianças e tendo o caso fatal, uma reação anafilática durante a infusão de oxacilina, ocorrido com uma criança de apenas 01 ano. Além disso, o aumento da incidência dessas reações chamou a atenção dos profissionais de saúde dos hospitais assistidos pelo CEFACE, particularmente na área pediátrica, que externaram a sua preocupação ao serviço de farmacovigilância.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte longitudinal prospectivo, no qual foram incluídas as crianças expostas à oxacilina em enfermarias pediátricas de dois hospitais públicos de Fortaleza. No Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), foram acompanhadas as crianças que receberam oxacilina no período de outubro de 2000 a julho de 2001, e no bloco D do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), aquelas expostas ao medicamento no período de julho de 2001 a março de 2002.

Foi utilizado um termo de consentimento, no qual o responsável pelo paciente autorizava ou não a sua participação no estudo. No caso de concordância, procedeu-se o preenchimento da ficha de monitorização do paciente, sendo o mesmo acompanhado durante todo o tratamento com oxacilina e respeitados todos os seus direitos ao anonimato e à autonomia, segundo o parecer das comissões de ética do HUWC e do HIAS.

Foram utilizados como fontes de dados: entrevista direta com o responsável pelo paciente e com outros profissionais, prontuários médicos (relatos médicos e de enfermagem), prescrições médicas (primeiras vias retidas no prontuário e segundas vias retidas na farmácia hospitalar) e resultados de exames laboratoriais retidos nos prontuários médicos.

Diariamente, foram revisadas as segundas vias das prescrições médicas do dia anterior, retidas pelo serviço de farmácia hospitalar, procedentes da clínica pediátrica do HUWC e do bloco D do HIAS, sendo observados quais pacientes iniciaram tratamento com oxacilina. Depois de identificados os pacientes em uso de oxacilina, foi realizado o cadastramento e a anamnese farmacológica dos mesmos. O seguimento farmacoterapêutico desses pacientes foi feito através de visitas diárias às enfermarias, análise dos prontuários e das prescrições médicas. Dependendo do caso, o médico e/ ou enfermeiro foi procurado para maiores esclarecimentos.

Foram registrados, na ficha de monitorização do paciente, dados coletados dos prontuários médicos como evolução clínica diária e relatos de enfermagem. Nas prescrições médicas retidas no prontuário foram observados os medicamentos prescritos e aqueles realmente administrados ao paciente, sendo investigadas as causas das alterações de prescrição observadas e sua possível relação com o uso da oxacilina.

Outras informações coletadas dos prontuários foram: dados sócio-demográficos, história clínica, resultados de exames laboratoriais, dose e tempo de exposição a oxacilina, ocorrência de reação adversa, dia de tratamento em que ocorreu a reação, substituição da oxacilina por outro antimicrobiano e uso de medicamentos para tratar a reação.

Em caso de reação adversa à oxacilina, foi feito o registro na ficha padrão de notificação e encaminhamento ao CEFACE, para avaliação e classificação das reações adversas. As suspeitas de RAOx foram avaliadas em termos de causalidade e gravidade, através da metodologia recomendada pelo Programa de Farmacovigilância da Organização Mundial de Saúde (OMS) e padronizada pelo CEFACE (COELHO et al., 1998; COELHO et al., 1999) e inseridas em banco de dados (EPI-INFO, versão 6.2).

As reações e todos os medicamentos envolvidos foram codificados segundo *Adverse Reaction Terminology* (ADR – WHO, 1995) e *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC - WHO, 2000) respectivamente. Foram calculadas medidas de tendência central e de variabilidade das variáveis, como média e desvio padrão e realizados testes de hipótese, sendo considerada variável dependente, a ocorrência ou não de RAOx. Para a análise estatística foram utilizados os testes Análise de Variância (ANOVA), Kruskal Wallis e teste do Qui-quadrado, com $P < 0,05$ e intervalo de confiança (IC) de 95%.

RESULTADOS

No período do estudo, 88 crianças tratadas com oxacilina foram monitorizadas no HIAS e 42 crianças, no HUWC. De acordo com a Tabela I, verificou-se uma maior incidência de exposição no sexo masculino. O tempo de internação e o tempo de exposição foram expressos como média + desvio padrão (X + DP), correspondendo a $25,8 \pm 23,3$ e $14,4 \pm 6,0$, respectivamente. A dose média de oxacilina utilizada foi de 216,3 mg/kg/dia (DP= 121,4mg/kg/dia).

Dos 130 pacientes expostos à oxacilina, 27 apresentaram reação adversa (incidência acumulada de 20,8%), com um total de 3352 pacientes/dia acompanhados, e densidade de incidência de 0,8%.

Tabela I – Descrição das características da população estudada (n = 130)

Variáveis	Valores – N; %*
Sexo Feminino	56 (43,1%)
Masculino	74 (56,9%)
Variáveis	X \pm DP (intervalo) **
Idade (anos)	$3,5 \pm 4,2$ (0-16)
Peso (Kg)	$14,1 \pm 10,1$ (2,7-55)
Dose diária(g) da oxacilina	$2,8 \pm 2,1$ (0,2 a 15)
Dose/Kg/dia (mg) da oxacilina	$216,3 \pm 121,4$ (21-828)
Tempo de internação (dias)	$25,8 \pm 23,3$ (5-210)
Tempo de exposição (dias)	$14,4 \pm 6,0$ (1-37)

*N = amostra; % = percentagem; ** X + DP = media + desvio padrão com intervalo da variável específica expresso entre parênteses.

Tabela II – Caracterização das reações adversas à oxacilina e procedimento médico realizado

Reação (ADR)	f		Substitutos da oxacilina ¹ (ATC)		Med.utiliz. devido RAOx ² (ATC)		n° pac	%
	f	%	f	%	f	%		
Febre (1810 0725)	21	50,0	Imipenem (J01D H51)	01	6,7	Dipirona (N02BB02)	12	44,4
<i>Rash</i> (0100 0028)	15	35,7	Cefalexina (J01D A01)	05	33,3	Hidrocortisona (H02AB09)	06	22,2
Urticária (0100 0044)	03	7,1	Vancomicina (J01X A01)	06	40,0	Hidroxizine (N05BB01)	03	11,1
Leucopenia (1220 0908)	02	4,8	Outros	03	20,0	Clemastina (R06AA04)	03	11,1
Edema facial (1810 0602)	01	2,4				Dexclorfeniramina (R06AB02)	03	11,1
Prurido (0100 0024)	01	2,4				Outros	14	51,8
Total	43	100	Total	15	55,5	Total	41	151,7

1. Em 15 casos de RAOx foi feita a substituição desse antibiótico, por outro medicamento, codificado segundo *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*. 2. Cerca de 27 pacientes apresentaram 43 RAOx, e destes 26 receberam pelo menos um medicamento para tratar a reação.

Dentre as manifestações observadas, a mais freqüente foi febre (50%), ocorrida geralmente entre o 11º e o 16º dia de tratamento (85,6%), seguida do *rash* cutâneo (35,7%), ocorrido principalmente após o 16º dia de tratamento (86,6%). Foi visto que o *rash* cutâneo ocorreu, na maioria dos casos, precedido por picos febris. Outras reações adversas observadas foram urticária, leucopenia, edema facial e prurido, com um total de 43 reações relatadas. A conduta mais utilizada na ocorrência de RAOx foi a suspensão do uso da oxacilina (51,9%). Em alguns casos (48,1%), o tratamento da oxacilina foi continuado com a administração simultânea de antihistamínico e/ou corticóide. Nos casos em que a oxacilina foi suspensa, o

tratamento foi substituído, principalmente, por vancomicina (40%) e por cefalexina (33,3%). Quanto ao tratamento utilizado para as RAOx, foram prescritos dipirona, diferentes antihistamínicos e hidrocortisona, para 44,4; 33,3 e 22,2% dos pacientes que apresentaram reação, respectivamente, segundo mostra a Tabela II.

Tabela III – Classificação dos casos de RAOx em relação à Causalidade e Gravidade

Causalidade	f	%	Gravidade	f	%
Definida	02	7,4	Moderada	25	92,6
Provável	15	55,6	Leve	02	7,4
Possível	10	37,0			
Total	27	100	Total	27	100

Os casos de suspeita de RAOx foram classificados segundo a OMS quanto a causalidade e gravidade e expressos em forma percentual. f = frequência; % = percentagem.

As suspeitas de RAOx (n=43) foram avaliadas e classificadas, sendo determinada a frequência dessas reações (Tabela III).

Os casos de RAOx foram avaliados segundo sua causalidade e gravidade. De acordo com a Tabela III, foi visto que, em 55,6% dos casos, a oxacilina foi o único medicamento suspeito de causar a reação e em 7,4%, a reação ocorreu durante ou logo após a infusão da oxacilina (causalidade *Provável* e *Definida*, respectivamente). Na maioria dos casos (92,6%), a RAOx foi considerada *Moderada*, tendo-se que fazer uso de medicamentos para tratar a reação e/ou suspender o tratamento com oxacilina.

Tabela IV – Comparação das variáveis estudadas nos pacientes utilizando oxacilina com ou sem reação adversa.

Variável	RAOx (-)	RAOx (+)	Teste	P
Peso (kg) – média	13,8	15,4	ANOVA	0,455309
Idade (anos) – média	3,4	4,1	ANOVA	0,456633
Tempo de exposição (dias) - média	13,1	19,4	ANOVA	0,000000
Tempo de exposição: ≤ 14 dias (%)	93,1	6,9	X ²	0,000015
> 14 dias (%)	62,1	37,9		
Tempo de Internamento (dias) – média	23,9	33,0	KW	0,000002
Dose (mg)/Kg/dia – média	221,8	195,9	KW	0,709452
Sexo F (%)	23,2	76,8	X ²	0,549950
M (%)	18,9	81,1		

KW: Kruskal Wallis; X2: Qui-Quadrado; ANOVA: análise de variância. Os pacientes expostos à oxacilina (n=130) foram distribuídos quanto às variáveis e analisados estatisticamente, sendo expressos o teste específico e o valor de P. As comparações foram feitas entre os pacientes que estavam usando oxacilina e que tiveram reação [RAOx (+)] ou não [RAOx (-)]. IC (intervalo de confiança) = 95%; nível de significância: P<0,05.

Na Tabela IV, por sua vez, as médias das variáveis peso, dose, idade, tempo de exposição à oxacilina, tempo de internação hospitalar e dose/Kg/dia, foram comparadas em relação à ocorrência de reações adversas à oxacilina RAOx(+) ou não RAOx(-). Observou-se que o tempo médio de exposição à oxacilina foi de 19,4 dias nos pacientes que apresentaram RAOx e de apenas 13,1 dias nos que não apresentaram reação. O tempo de internamento foi em média 33,5 dias, no grupo de pacientes com RAOx, e de 24 dias nos pacientes sem reação. As diferenças entre as médias das duas variáveis mostraram-se estatisticamente significantes (P = 0,05; IC 95%). O risco relativo (RR) da exposição à oxacilina por mais de 14 dias foi de 5,46 para a ocorrência de RAOx.

Esses dados expressam que, quanto maior o tempo de exposição à oxacilina, maior a frequência de RAOx em pediatria. O tempo de exposição maior que 14 dias revelou-se um fator de risco para a ocorrência de RAOx.

DISCUSSÃO

Devido à precariedade das informações dos prontuários, não foi possível saber se o uso da oxacilina em cada caso era ou não justificado. Também não se observou o registro de realização de antibiograma para confirmar a indicação do antimicrobiano. No presente trabalho foi observado o uso de uma dose média diária de oxacilina igual a 216,3mg/ kg de peso, dose esta maior que a faixa de dose recomendada, que é de 100 a 200mg/ kg de peso (KOROLKOVAS, 1998). Foi observado também um uso prolongado da oxacilina (em média, 14 dias). Segundo DiPirio (2001), nas infecções severas causadas por *Staphylococcus aureus*, a duração do tratamento recomendada é de uma a duas semanas. Nos casos de osteomielite, a oxacilina endovenosa pode ser administrada de quatro a oito semanas.

A incidência de reação adversa à oxacilina na população estudada foi de 20,8%. Numa metanálise publicada em 2001 por Impicciatore et al., foram identificados 17 estudos prospectivos da ocorrência de RAM em pediatria. Os autores calcularam a incidência geral de RAM em crianças hospitalizadas, a partir dos resultados de nove estudos identificados, obtendo um valor de 9,53% (IC 95%; 6,81-12,26).

Neste trabalho, foi encontrada uma densidade de incidência de RAOx igual a 0,8, valor equivalente ao encontrado em outro trabalho, onde foram monitorizados 265 pacientes pediátricos num hospital público em Fortaleza, sendo encontrada uma incidência de RAM de 12,5% nesses pacientes (SANTOS, 2002).

A reação adversa à oxacilina caracterizou-se por febre seguida de *rash* cutâneo. A literatura relata que a maioria dos efeitos adversos sérios relacionados à oxacilina é devido à reação cruzada observada em pacientes hipersensíveis às penicilinas. As manifestações incluem, dentre outras: síndromes como a da doença do

soro (febre, urticária, edema angioneurótico, prurido) e uma variedade de *rashes* cutâneos (KATZUNG, 2001; ELLSWARTH et al., 2002; DIPIRO, 2001).

Quanto à relação de causalidade entre o uso da oxacilina e o aparecimento da RAOx, nossos resultados mostraram que a maioria das reações foi considerada *Provável*, visto que a oxacilina foi o único medicamento envolvido na reação. Ocorreram ainda dois casos classificados como *Definido*, ou seja, a reação ocorreu durante a infusão do medicamento. Também foram registrados dez casos de causalidade *Possível*, visto que outros medicamentos, além da oxacilina, foram considerados suspeitos de causar a reação. Quanto à gravidade, 92,6% dos casos foram considerados de gravidade *Moderada*, pois foram necessárias intervenções terapêuticas devido à RAOx, como por exemplo, mudança de antimicrobiano e/ou uso de medicamentos para tratar a reação. Em muito desses casos, o uso de dipirona e antihistamínicos foi evidenciado. Na verdade, a prescrição de corticóide e de antihistamínico funcionou, na maioria das vezes, como indicador de possível ocorrência de reação adversa. Em apenas dois casos (7,4%), não foi necessária intervenção para resolução da reação adversa, sendo esses casos, considerados de gravidade *Leve* (Tabela III).

Uma associação significativa entre o tempo de exposição à oxacilina e o aparecimento de RAOx, foi observada. Em 1999, na Austrália, Roughead et al. estudaram uma série de casos de hepatite medicamentosa induzida por flucloxacilina, um análogo da oxacilina, que conduziram várias mudanças no uso do medicamento. Esse estudo identificou como fatores de risco para a ocorrência de reações adversas a flucloxacilina, idade maior que 55 anos ou duração do tratamento além de 14 dias, sendo essa informação, incluída na bula do produto.

Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre as médias de tempo de internação dos grupos de pacientes com e sem RAOx, fato este que comprova o aumento do tempo de internamento hospitalar devido à ocorrência de reação adversa.

A problemática das reações adversas a isoxazolilpenicilinas, em alguns países, tem motivado o estudo sobre as possíveis alternativas terapêuticas para esses antibióticos, a serem utilizadas especialmente nos casos onde fatores de risco estejam presentes.

A linezolida, comparada por Gener et al. (2002) com a oxacilina e dicloxacilina em pacientes com infecções complicadas na pele e tecido mole, mostrou-se bem tolerada e tão segura quanto oxacilina/dicloxacilina para infecções complicadas da pele e tecido mole, com vantagens adicionais da conveniente dosagem. Quanto à segurança da linezolida, nenhum dos pacientes (n = 400) apresentou reação adversa grave ou de incidência maior quando comparada à oxacilina. Os efeitos adversos mais frequentes da linezolida foram: náusea (5,8%), cefaléia (5,5%), vômitos (3,3%), hipertensão (3,0%), diarreia (2,8%) e dor no local de injeção (2,8%), segundo descrito por Stevens et al. em 2000. Alterações da cor da língua e do paladar, elevação das enzimas hepáticas e trombocitopenia foram também relatadas.

A linezolida, cujo alto custo constitui um limitante do seu uso, teve seu registro concedido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em junho de 2000, sendo utilizada em países como Canadá, Reino Unido, França, Alemanha, Japão, entre outros.

A cefalexina também foi relatada como uma possível terapia alternativa no tratamento de infecções do tecido mole, segundo Roughead et al. (1999), contudo ainda não existem estudos que comparem sua eficácia a da oxacilina ou seus análogos. Palacios et al. (2002): avaliaram a eficácia da cefuroxima, comparada com uma combinação de dicloxacilina e cloranfenicol, no tratamento de crianças com efusão pleural parapneumônica ou empiema. Os resultados do estudo sugeriram que a cefuroxima é uma efetiva e bem tolerada alternativa para o tratamento de crianças com tais diagnósticos.

González-Martin et al. (1998), afirmaram que, de um modo em geral, as reações adversas aumentam os custos em saúde, por produzirem novas doenças, retardando a cura da doença de base. Realmente, embora não tenha sido feito um estudo farmacoeconômico, as reações adversas decorrentes do uso de oxacilina certamente elevarão os custos de hospitalização, incluindo os gastos com o tratamento das reações e, ainda, a substituição do agente causal por antibióticos mais caros. Além disso, a oxacilina é substituída por antimicrobianos de reserva terapêutica como é o caso da vancomicina, propiciando, dessa forma, a elevação dos riscos de resistência bacteriana. Além disso, a exposição à oxacilina constitui um fator de risco para reações adversas potencialmente graves, como pode ser referido no caso de nefrite intersticial sendo, então, contra indicado o seu uso em nefropatias (SOUZA et al.,1993).

Nesse contexto, nossos resultados apontam para uma administração cautelosa de oxacilina em crianças. A comissão de controle de infecção hospitalar deve estar atenta, evitando um tratamento empírico e um uso prolongado do antimicrobiano sem indicação plena nas clínicas pediátricas. A duração do tratamento deve ser estabelecida, uma vez que houve uma relação entre o tempo de exposição à oxacilina e o aparecimento de reações.

Estas medidas são importantes e necessárias para assegurar o uso racional da oxacilina e embasar a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) na avaliação periódica das listas de padronização de medicamentos nos hospitais, contribuindo para uma melhor qualidade de vida desses pacientes. O delineamento do perfil das reações adversas é importante para caracterizá-las, promover sua prevenção e minimizar agravos e riscos, favorecendo também a estimativa de custos decorrentes dessas reações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bonati M, Impicciatore P, Pandolfini C. The registry of clinical trials in children must be set up. *Br Med J* 2000; 320: 1339-1340.
- Shirkey H. Therapeutic orphans [Editorial]. *Pediatrics*, v.104, p.583-584, 1999.
- Charles FL, Lora LA, Morton PG, Leonard LL. *Drug information handbook*, Hudson: Apha; 2000.
- Ellswarth AJ, Witt DA, Dugdale DC, Oliver M. *Medical drug reference*. St. Louis: Mosby; 2002.
- Oxacillin. Disponível em:
<<http://healthcare.micromedex.com/mdxcgi/cgidict.exe?srchterm=oxacillin&ctl=%2fu01%2fmdx%2fmdxcgi%2fmegat.sys>> [2003 ago 05]
- Dahlgren AF. Adverse drug reactions in home care patients receiving nafcillin or oxacillin. *Ajhp* 1997; 54: 1176-1179.
- Maraqa NE, Gomez MM, Rathore MH, Alvarez AM. Higher occurrence of hepatotoxicity and rash in patients treated with oxacillin, compared with those treated with nafcillin and other commonly used antimicrobials. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 50-54.
- Gener AG, Salvador P. Linezolida: una nueva alternativa en infecciones por gram positivos. *Farm. Hosp* 2002; 26: 44-48.
- Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG. Improving drug use: a case study of events which led to changes in use of flucloxacillin in Austrália. *Soc Sci Med* 1999; 48: 845-853.
- Palacios GC, Gonzalez SN, Perez FL, Cuevas SF, Solórzano SF. Cefuroxime vs a dicloxacillin/chloramphenicol combination for the treatment of parapneumonic pleural effusion and empyema in children. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15: 17-23.
- Coelho HL. Farmacovigilância: um instrumento necessário. *Cad Saúde Pública* 1998; 14(4): 871-875.
- Coelho H.L, Arrais PSD, Gomes AP. Sistema de farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. *Cad. Saúde Pública* 1999; 15 (3):631-40.

- Korolkovas A. Dicionário Terapêutico Guanabara. São Paulo: Guanabara Koogan; 1998.
- DiPiro JT. Pharmacist's drug handbook. Bethesda: ASHP; 2001.
- Stevens DL; Smith LG; Bruss JB et al. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Am. Soc. Microbiol.* 2000; 44(12): 3408-13.
- Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(1):77-83.
- Santos DB. Perfil de utilização de medicamentos e monitorização de reações adversas em pacientes pediátricos no Hospital Infantil Albert Sabin [dissertação mestrado]. Fortaleza: Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará; 2002.
- Katzung BG. Basic & clinical pharmacology. Columbus: Mc Graw Hill; 2001.
- González MG, Díaz MSM, Martinez AM, Ortiz M. Heparin-induced hypercalemias: a prospective study. *Int. J. Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991; 29: 1194-1199.
- Souza RL, Lacerda RM, Almeida GC, Silva IB. Nefrite intersticial induzida por drogas. *CCS* 1993; 12: 57-56.

4.1.2. Resultados e Discussão do PRIMEIRO ESTUDO, não contemplados no artigo apresentado anteriormente.

4.1.2.1. Análise quantitativa do consumo de oxacilina

Cálculo da densidade de consumo de oxacilina em dose diária prescrita (DDP)

Considerando-se o consumo de oxacilina pelas crianças menores de 2 anos (1499,2 g), e o número de pacientes-dia expostos a oxacilina nessa faixa etária (1442 pacientes-dia), tem-se:

Densidade de consumo de oxacilina em DDP = $\frac{\text{Consumo de oxacilina em gramas}}{\text{Número de pacientes-dia expostos a oxacilina}}$

$$= 1499,2 / 1442 = 1,00 \text{ grama por paciente-dia}$$

Desta forma, a dose média diária prescrita da oxacilina é 1 g por pacientes-dia menores de 2 anos de idade. A partir desse resultado, podemos expressar que 1442 pacientes-dia com idade de até 2 anos, estiveram expostos, durante o período de estudo, a 1 g de oxacilina/ paciente-dia.

Para as crianças com idade acima de 2 anos, o consumo de oxacilina durante o estudo foi equivalente a 3802,6 g, para um número de pacientes-dia igual a 1910, para essa faixa etária. Aplicando-se a fórmula acima, calculamos que a densidade de consumo de oxacilina em DDP equivale a 2 g de oxacilina por paciente-dia, ou seja, 1910 pacientes-dia na faixa etária de 2 a 16 anos, estiveram expostos a 2,0 g de oxacilina por paciente-dia, durante o período do estudo.

A duração do tratamento habitual com oxacilina, segundo Matherson (1992 apud SANTOS, 2002), é de 7 a 10 dias. Santos, em 2002, encontrou uma duração média de tratamento para crianças maiores de 2 anos, igual a 9,6 dias, e de 10,3 dias

para as crianças menores de 2 anos. No nosso estudo, a duração média do tratamento com oxacilina foi de 14,4 dias, ou seja, superior a recomendada pela literatura. A dose média diária prescrita para crianças maiores de 2 anos foi de 2,0 g/ paciente-dia, encontrando-se na faixa terapêutica preconizada pela literatura, que é de 2 a 3 g/dia.

Cálculo da densidade de incidência (DI) de reação adversa a oxacilina (RAOx)

Considerando-se que o número de casos de RAOx foi igual a 27, e que o número de pacientes-dia expostos a oxacilina (todas as faixas etárias) equivale a 3351,4, a densidade de incidência (DI) corresponde a:

$$DI = \frac{\text{Número de casos de RAOx} \times 100}{\text{Número de pacientes-dia expostos a oxacilina}}$$

$$DI = 27 \times 100 / 3351,4 = 0,8$$

Desta forma, a DI de RAOx encontrada no nosso estudo foi equivalente a 0,8. Nossos dados corroboram com os de Santos (2002), que encontrou o mesmo valor de DI para as reações adversas e medicamentos, em geral, ocorridas em pediatria, num hospital público do estado do Ceará.

Para as crianças menores de 2 anos de idade, encontramos uma DI de RAOx igual a 0,76 e para aquelas com idade entre 2 e 16 anos, a DI correspondeu a 0,84.

4.1.2.2. Antecedentes alérgicos, diagnósticos de base e motivos do uso de oxacilina na população em estudo

Oito pacientes referiram 11 queixas alérgicas, sendo duas delas de origem medicamentosa, uma delas envolvendo a dipirona e outra, envolvendo um antitérmico não especificado (Tabela I-A).

Tabela I-A –Antecedentes alérgicos registrados nos pacientes monitorizados, HUWC e HIAS, outubro de 2000 a março de 2002.

Antecedentes alérgicos - 8 pacientes (6,1%)		
<i>Queixas alérgicas:</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Dipirona	01	9,1
Antitérmico não especificado	01	9,1
Picada de inseto	01	9,1
Poeira	03	27,2
Frio	01	9,1
Rinite alérgica	01	9,1
Não especificada	03	27,2
<i>Total</i>	<i>11</i>	<i>100,0</i>

A pneumonia foi diagnóstico de base para 69 pacientes monitorizados (53%), no entanto em apenas 5 casos, foi identificado o agente etiológico. Nefropatias e cardiopatias foram outros diagnósticos de base referidos pelos pacientes que compuseram a amostra (Tabela II-A).

Tabela II-A –Diagnósticos de base dos pacientes monitorizados, HUWC e HIAS, outubro de 2000 a março de 2002.

<i>Diagnósticos de Base</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Pneumonia não especificada	64	49,2
Pneumonia por <i>S. aureus</i>	05	3,8
Infecção bacteriana não especificada	03	2,3
Síndrome nefrótica	03	2,3
Insuficiência renal crônica	03	2,3
Malformação cardíaca	02	1,5
Outros	50	38,6
<i>Total</i>	<i>130</i>	<i>100,0</i>

De acordo com a Tabela III-A, a pneumonia foi o motivo de prescrição da oxacilina para 75 pacientes (57,7%), sendo identificado agente etiológico em apenas 5 casos. Em outros 7 casos (5,4%), não foi especificado nem o agente etiológico e nem o sítio da infecção.

Tabela III-A –Motivos de uso da oxacilina nos pacientes monitorizados, HUWC e HIAS, outubro de 2000 a março de 2002.

<i>Motivos de uso da oxacilina</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Pneumonia não especificada	69	53,1
Infecção bacteriana não especificada	07	5,4
Pneumonia por <i>S. aureus</i>	05	3,8
Celulite não especificada	03	2,3
Endocardite infecciosa	03	2,3
Uropatia obstrutiva e por refluxo	02	1,5
Outros	41	31,6
<i>Total</i>	<i>130</i>	<i>100,0</i>

Quanto à comparação dos pacientes monitorizados por hospital, não foram evidenciadas diferenças entre as populações dos dois hospitais, nem em relação às características dos pacientes, nem tão pouco em relação ao perfil de prescrição da oxacilina. A incidência e o perfil de RAOx também foi semelhante nos dois hospitais, não sendo encontrada nenhuma diferença significativa.

4.2. SEGUNDO ESTUDO

- 4.2.1. Artigo enviado para publicação na Revista Acta Farmacêutica Bonaerense:**
Perfil de utilização e registro de reações adversas relacionadas a oxacilina no hospital universitário do estado do Ceará.

Perfil de utilização e registro de reações adversas relacionadas a oxacilina no hospital universitário do estado do Ceará.

The profile of use and adverse reaction reports related to oxacillin in the University Hospital of State of Ceará.

Mariana O. B. Souza*; Raquel A. Santiago; Luciana Macatrão Nogueira; Helena L. L. Coelho; Marta M. F. Fonteles.

Mariana de Oliveira Brizeno de Souza. Rua Delmiro de Farias, 1799, Bairro: Rodolfo Teófilo, CEP 60430-170. Fortaleza, Ceará.

Raquel Araújo de Santiago. Av. Desembargador Gonzaga, 1730. Bairro: Cidade dos Funcionários, CEP 60823-000. Fortaleza, Ceará.

Luciana Macatrão.Nogueira. Rua José Vilar, 2085. Bairro: Aldeota, CEP: 60125001.

Profª Drª Helena Lutécia Luna Coelho. Rua Fausto Cabral, nº1188, Bairro: Papicu, CEP 60155-410. Fortaleza, Ceará.

Profª Drª Marta Maria de França Fonteles. Rua Cônsul Gouveia, nº 469, Bairro: Carlito Pamplona, CEP 60335-390. Fortaleza, Ceará.

RESUMO

O perfil de utilização e de reações adversas à oxacilina (RAOx) foi delineado através de visitas diárias às enfermarias e análise de prontuários, de julho a outubro de 2003, no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). As reações foram classificadas quanto à causalidade, gravidade e hipersensibilidade. Dos 76 pacientes, 31,6% apresentaram RAOx, sendo as mais freqüentes, aumento de transaminases (22,1%), febre (17,0%) e *rash* (13,6%). As RAOx foram consideradas, na sua maioria, como *Prováveis* (44,1%), *Moderadas* (66,1%) e hipersensibilidade tipo B (86,4%). A ocorrência de RAOx foi maior nos pacientes menores de 14 anos ($P = 0,0159$) e naqueles com reação adversa a outros medicamentos ($P = 0,0036$). Recomenda-se uma administração cuidadosa da oxacilina, especialmente em pediatria e em pacientes hipersensíveis a outros medicamentos.

Palavras-chave: oxacilina; monitorização; reação adversa.

SUMMARY

The profile of use and of adverse reaction related to oxacillin (AROX) was described through daily visits in the infirmary and analysis of medical records from July to October 2003, in the Universitary Hospital Walter Cantídio (HUWC). Reactions were classified according to causality, gravity and hypersensitivity. Of the 76 patients, 31,6% showed AROX, being the most frequent the increase of transaminases (22,1%), fever (17%) and rash (13,6%). The majority of AROX was considered as *Probable* (44,1%), *Moderate* (66,1%) and with hypersensitivity type B (86,4%). The AROX occurrence was large in the patients with less than 14 years old ($P = 0,0159$) and in patients with adverse reactions caused by other drugs ($P = 0,0036$). A careful use of oxacillin is recommended principally in paediatrics and hypersensitive patients for the other medicaments.

Key words: oxacillin; follow up; adverse reaction

INTRODUÇÃO

A oxacilina é uma isoxazolilpenicilina, utilizada geralmente por via endovenosa, no tratamento de infecções causadas por estafilococos resistentes a outras penicilinas (CHARLES et al., 2000; ELLSWARTH et al., 2002). O medicamento faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME, 2002) e é comercializado nas apresentações frasco-ampola e cápsulas, tendo um alto grau de utilização em nível hospitalar na forma injetável, sendo produzido, atualmente, por onze laboratórios farmacêuticos.

Esse antibiótico pode provocar reação de hipersensibilidade em pacientes com alergia à penicilina ou asma. Reações imediatas geralmente ocorrem 20 minutos após a administração; reações aceleradas podem ocorrer entre 20 minutos e 48 horas, e as reações alérgicas retardadas se manifestam entre 2 e 4 semanas após o início da terapia com o antimicrobiano (OXACILLIN, 2000).

Alguns estudos têm comparado a frequência de reações adversas à oxacilina (RAOx) em relação a outros anti-infecciosos. Dahlgren et al., 1997, revisaram os registros sobre pacientes que receberam terapia anti-infecciosa entre 1990 a 1994, encontrando um índice de reação adversa a medicamento (RAM) igual a 10,9%, de um total de 2488 casos de terapia anti-infecciosa. Nafcilina e/ou oxacilina foram utilizadas em 105 casos, com uma taxa de RAM de 31,4%, sendo as reações mais frequentes, *rash* e flebite. O estudo, com pacientes recebendo tratamento domiciliar com oxacilina ou nafcilina, mostrou uma desproporcionalidade entre o alto número de RAM, comparado aos pacientes que receberam outros agentes antimicrobianos.

Maraça et al., em 2002, compararam as RAOx com as reações à nafcilina e a outros antibióticos em pacientes pediátricos recebendo terapia antimicrobiana endovenosa domiciliar. Foram registrados 69 (21,8%) casos de RAM entre 317 tratamentos antimicrobianos. As RAM ocorreram mais frequentemente no grupo

tratado com oxacilina (58,5%) do que no tratado com nafcilina (29,3%; $P=0,004$), clindamicina (12,5%, $P<0,001$) e outros antimicrobianos (14,4%, $P<0,001$).

Várias reações adversas relacionadas ao uso de oxacilina e de seus análogos têm sido descritas. Agranulocitose associada a flucloxacilina (BURTON et al., 1995); colestase centrilobular com bile em canalículo, histiócito sinusoidal (SIEGMUND et al., 1993), *rash* papular eritematoso, granuloma não caseoso e hepatite envolvendo o uso de dicloxacilina (SAAB et al., 1996) e oxacilina (MARAQA et al., 2002), e ainda, vasculite cutânea após tratamento com oxacilina (KOUTKIA et al., 2001) têm sido citadas como exemplos.

A determinação dos fatores de risco do uso de oxacilina tem sido o objetivo de alguns estudos. Em 1999, Roughead et al. realizaram um estudo farmacoepidemiológico na Austrália, que mostrou uma incidência de hepatite induzida por flucloxacilina de 7,6 por 100.000 usuários. Um outro estudo prospectivo confirmou esses resultados, sendo identificados fatores de risco pertinentes (DERBY et al., 1993). O risco de reação foi maior em pacientes com mais de 55 anos ou com duração de tratamento superior a 14 dias. Tal informação foi incluída pelo fabricante local como contra-indicação da flucloxacilina.

Um estudo de caso-controle mostrou o desenvolvimento de icterícia e colestase em até 8 semanas depois de interrompida administração de flucloxacilina. O aumento da idade e a duração prolongada da terapia com flucloxacilina foram encontrados como sendo fatores de risco para o desenvolvimento de icterícia. Pacientes acima de 55 anos apresentaram *odds ratio* de 18,61 (5,16 a 67,17), comparados com pacientes abaixo de 30 anos. A *odds ratio* para pacientes com duração do tratamento acima de 14 dias foi de 7,13 (2,90 a 17,58), comparados com os pacientes tratados por 14 dias ou menos (FAIRLEY et al., 1993). MARAQA et al., em 2002, observaram que o uso de oxacilina em crianças estava associado a uma alta incidência de hepatotoxicidade e *rash*, comparado ao uso de nafcilina e outros antimicrobianos endovenosos. Um outro possível fator de risco, levantado por Torres

et al., em 1996, foi a via de administração. O estudo concluiu que a via oral deve favorecer a produção de um metabólito da cloxacilina, não produzido por via parenteral, que induz a ocorrência de reação adversa.

A problemática das reações adversas a isoxazolilpenicilinas, em alguns países, tem motivado o estudo sobre as possíveis alternativas terapêuticas para esses antibióticos, a serem utilizadas especialmente nos casos onde fatores de risco estejam presentes. Em 2000, um estudo comparou a eficácia e segurança da linezolida, com a oxacilina e dicloxacilina em pacientes com infecções complicadas na pele e tecido mole. A conclusão do estudo foi que a linezolida é bem tolerada e tão segura quanto oxacilina/dicloxacilina, com vantagens adicionais da conveniente dosagem. Quanto à segurança da linezolida, nenhum dos pacientes apresentou reação adversa grave ou de incidência maior quando comparada à oxacilina (STEVENS et al., 2000).

A cefalexina também foi relatada como uma possível terapia alternativa no tratamento de infecções do tecido mole (ROUGHEAD et al., 1999), contudo ainda não existem estudos que comparem sua eficácia à da oxacilina ou seus análogos. Um outro estudo sugeriu que a cefuroxima é uma efetiva e bem tolerada alternativa para o tratamento de crianças com o diagnóstico de efusão pleural parapneumônica ou empiema (PALÁCIOS et al., 2002).

No Ceará, a proporção de casos de RAOx, em relação ao total de notificações registradas, mostrou-se crescente no período de 1997 a 1999, de acordo com os dados do Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE). Nesse período, as reações foram mais frequentes no sexo masculino, e atingiram principalmente, a faixa etária de 1 a 14 anos.

O elevado grau de utilização da oxacilina nos hospitais do Brasil e a inexistência de dados científicos que comprovem sua segurança, justificam a necessidade da realização de estudos bem planejados que visem testar a existência de fatores desencadeantes das reações. Além do risco para os pacientes, a ocorrência

dessas reações vem representando maiores custos para os hospitais, uma vez que a oxacilina é substituída por antibióticos geralmente de custos mais elevados. Ressalta-se também, que esses pacientes passam a ser classificados como hipersensíveis à classe das penicilinas, o que os priva do uso de antibióticos eficazes, seguros e econômicos.

O objetivo do presente trabalho foi descrever o perfil de utilização da oxacilina no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), e dos pacientes expostos ao medicamento; determinar a incidência de RAOx, classificando-as quanto à gravidade, causalidade e tipo de hipersensibilidade; e identificar os fatores de risco associados às RAOx na população em estudo.

MÉTODOS

Seleção da amostra

Através de um estudo de coorte, foi realizada a monitorização intensiva dos pacientes adultos e pediátricos que iniciaram tratamento com oxacilina no HUWC, no período de julho a outubro de 2003. Foram excluídos do estudo, os pacientes que não concordaram em participar, de acordo com o Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC, e aqueles cujos prontuários não se encontraram disponíveis para consulta e complementação de dados até a data limite de maio de 2004.

Instrumentos e fontes de dados

Os seguintes instrumentos foram utilizados para documentação e registro dos dados: termo de consentimento do paciente; ficha de caracterização do paciente e da farmacoterapia, utilizada no registro de informações obtidas de prontuários médicos e complementada através de entrevistas com pacientes; ficha de registro de medicamentos utilizados durante a internação, onde foram registrados dose, posologia e horários de administração dos medicamentos; ficha de registro de resultados de exames laboratoriais realizados; e ficha de notificação de suspeita de reação adversa a medicamento, desenvolvida pelo CEFACE. Como fontes de dados, foram utilizados:

entrevistas diretas com o paciente, responsável ou acompanhante e com profissionais de saúde (médicos e enfermeiros); prontuários médicos (evoluções clínicas registradas pelos médicos e observações de enfermagem); prescrições médicas (segundas-vias, retidas na farmácia hospitalar, e prescrições originais, retidas nos prontuários médicos), e também, resultados de exames laboratoriais realizados, anexados aos prontuários médicos.

Coleta dos dados

A seleção de pacientes se deu a partir da revisão diária das segundas-vias das prescrições médicas do dia anterior, retidas na farmácia hospitalar, sendo estes cadastrados e acompanhados através de consultas aos prontuários médicos e entrevistas diretas. Quando necessário, responsáveis pelos pacientes, assim com a equipe médica e de enfermagem foram também entrevistados.

As variáveis coletadas durante o estudo foram aquelas relacionadas às características sócio-demográficas dos pacientes, ao uso de medicamentos durante a hospitalização, às características do tratamento com a oxacilina e aquelas relacionadas à ocorrência e caracterização de RAOx.

O aparecimento de qualquer novo sinal ou sintoma durante o tratamento com oxacilina, assim como qualquer anormalidade clínica ou laboratorial, não relacionada à doença de base, foi investigada e considerada uma potencial RAOx. Com o auxílio da ficha de notificação de suspeita de reação adversa a medicamento, as suspeitas de RAOx foram notificadas e encaminhadas ao CEFACE para análise e classificação.

No caso das reações detectadas através de exames laboratoriais em que não houve realização de exame subsequente, não foi possível determinar a duração da reação. Nos casos em que um segundo exame mostrou a normalização do parâmetro laboratorial, também não foi possível identificar quanto tempo persistiu a reação.

Análise dos dados

Os medicamentos foram classificados de acordo com a *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index*, desenvolvida pelo *Norwegian Medicinal Depot* (WHO, 2000). Para classificação das RAOx, foi utilizada a terminologia adotada pelo Programa de Farmacovigilância da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1995). O consumo de oxacilina foi analisado através da densidade de consumo de oxacilina em dose diária prescrita (DDP). A frequência de RAOx foi expressa através de incidência acumulada e densidade de incidência.

As reações foram classificadas em termos de causalidade e gravidade pela equipe do CEFACE, segundo a metodologia recomendada pela OMS, e descrita em Coelho, 1998. As RAOx foram classificadas ainda, quanto ao tipo de hipersensibilidade, sendo adotada a classificação de Rawlis e Thompson (MEYBOOM, 2000). Os pacientes cujas suspeitas de RAOx foram classificadas como *Improváveis* ou consideradas *Não Classificáveis*, foram incluídos no grupo de pacientes que não apresentaram RAOx.

Para análise dos dados foi utilizada a média como medida de tendência central e a variância e o desvio padrão (DP), como medida de variabilidade. O cruzamento de variáveis foi realizado, sendo a ocorrência de RAOx, a variável dependente. Os testes aplicados foram a Análise de Variância (ANOVA) e o teste não paramétrico Kruskal Wallis (KW) para as variáveis discretas ou contínuas, e o Teste do Qui-Quadrado para as variáveis categóricas. Considerou-se como teste estatisticamente significativo aquele cujo valor de P encontrado foi menor do que 0,05 para um intervalo de confiança (IC) igual a 95%.

RESULTADOS

Foram acompanhados 76 pacientes admitidos no HUWC e que iniciaram tratamento com oxacilina no período do estudo. As características sócio-demográficas dessa população e seus antecedentes patológicos e alérgicos foram descritos na Tabela

I. Verificou-se que pelo menos metade desses pacientes procedia do interior do estado e que apenas uma pequena parcela destes, trabalhava fora de casa (Tabela I).

Vinte e oito pacientes (36,8%) referiram 40 antecedentes alérgicos, dos quais 72,5% foram atribuídos ao uso de medicamentos (Tabela I). Dentre os medicamentos citados como causadores de antecedentes alérgicos, os mais frequentes foram os antiinflamatórios não esteroidais e os antimicrobianos.

Segundo é visto na Tabela II, os pacientes monitorizados utilizaram até 7 antimicrobianos (ATM) durante a hospitalização (média = 3,3; DP = 1,7). A oxacilina foi primeira escolha para o tratamento de 75% dos pacientes monitorizados. Considerou-se como ATM associado à oxacilina, qualquer ATM utilizado de forma concomitante à oxacilina por um intervalo de pelo menos 24 horas. Um total de 96 ATM foram associados à oxacilina, sendo a ceftazidima a associação mais utilizada (22%), seguida da amicacina (16,8%), ceftriaxona (13,5%) e metronidazol (13,5%). Observou-se a utilização de uma dose média de oxacilina igual a 206mg/kg/dia (DP = 48mg/kg/dia), variando de 100 a 330mg/kg/dia. Apenas 34,1% dos pacientes cuja relação dose de oxacilina por peso do paciente foi calculada utilizaram a oxacilina na dose recomendada pela literatura (100 a 200mg/kg/dia; KOROLKOVAS, 2002).

A densidade de consumo de oxacilina em DDP correspondeu a 1 g de oxacilina por paciente-dia para 90 pacientes-dia menores de 2 anos monitorizados; 2,6 g por paciente-dia no caso das crianças com idade entre 2 e 14 anos (472 pacientes-dia monitorizados) e 5 g de oxacilina por paciente-dia para 1901 pacientes-dia maiores de 14 anos monitorizados.

O tratamento com oxacilina durou até 10 dias para 28,9% dos pacientes e mais de 14 dias, para 42,2%. O tempo médio de exposição foi de 15 dias (DP = 8,6), variando de 02 a 42 dias. O fim do tratamento foi o motivo de suspensão da oxacilina para apenas 42% dos pacientes, sendo a ineficácia terapêutica e a ocorrência de reação

adversa, os causadores da suspensão do tratamento em 21,1% e 15,8% dos casos, respectivamente (Tabela II).

Ainda de acordo com a Tabela II, registrou-se que 546 medicamentos foram utilizados pelos 76 pacientes, concomitantemente ao tratamento com oxacilina (média = 8,0; DP = 4,0), sendo utilizados até 22 medicamentos concomitantes. O tempo de internação dos pacientes foi em média 32,4 dias (desvio padrão/ DP = 22,2), variando de 4 a 105 dias. Nos casos onde o paciente deixou o hospital após receber alta hospitalar (84,2%), a melhora do quadro clínico foi o desfecho mais freqüente (55,3% dos pacientes monitorizados), sendo atribuída recuperação total do estado de saúde para apenas 26,3% dos pacientes. A prevalência de óbito foi de 11,8%.

Quanto à ocorrência de reações, 24 pacientes apresentaram 59 RAOx, mostrando uma incidência acumulada de RAOx igual 31,6% e uma densidade de incidência equivalente a 0,97, para um total de 2463 pacientes-dia monitorizados.

A Tabela III apresenta as RAOx distribuídas segundo o sistema/ órgão afetado. A maioria das reações foram consideradas afecções da pele e distúrbios afins (25,4%), seguidas de distúrbios do fígado e vesícula biliar (22,1%) e distúrbios do estado geral (22%). As reações mais freqüentes foram: aumento de transaminases (22,1%), febre (17,0%), *rash* cutâneo (13,6%) e leucopenia (6,8%).

As reações adversas a oxacilina apareceram até o 10º dia de tratamento em 35,6% dos casos. Em outros 35,6%; a RAOx ocorreu após 14 dias de exposição ao medicamento. Das 59 RAOx registradas, foi determinada a duração em 47. Destas, 23,4% duraram somente 01 dia, 57,5% duraram de 02 a 05 dias e 19,1% persistiram por mais de 05 dias.

Quanto à relação de causalidade entre a ocorrência da reação e o uso do medicamento (Tabela IV), 10,1% das reações foram consideradas *Definidas*, visto que ocorreram durante ou logo após a administração do medicamento. Em 44,1% das RAOx, a oxacilina foi o único medicamento suspeito de causar a reação, sendo

portanto a mesma considerada *Provável* à oxacilina. Outros medicamentos, além da oxacilina, foram considerados suspeitos de causar a reação, sendo as RAOx, nesses casos, consideradas de causalidade *Possível* (39%). Em 6,8% dos casos onde a oxacilina poderia estar envolvida, mas os dados coletados foram insuficientes para atribuição de uma relação mais precisa de causalidade (reação *Condicional*).

Foram consideradas de gravidade *Moderada*, as reações cujo tratamento se fez necessário, ou ainda que provocaram a suspensão do uso de medicamento ou a hospitalização (66,1%). Os demais casos foram classificados como *Leve*, visto que não foi necessária nenhuma intervenção para a resolutividade da reação (Tabela IV). A maioria das RAOx (86,4%) foram classificadas como hipersensibilidade do tipo B, ou seja, o mecanismo de ação do medicamento não pode explicar a ocorrência da reação. As demais reações poderiam ser explicadas pelo mecanismo de ação da oxacilina, sendo consideradas portanto, hipersensibilidade do tipo A (13,6%).

A ocorrência de RAOx foi mais freqüente no sexo masculino (32,6%) e entre os pacientes com idade igual ou menor que 14 anos (52,4%). Nos pacientes com idade acima de 14 anos, tal incidência foi igual a 23,6%, sendo essa diferença significativa ($P = 0,0159$), considerando-se o intervalo de confiança de 95% (Tabela V). O risco relativo da ocorrência de RAOx nos pacientes com idade menor ou igual a 14 anos correspondeu a 2,22 (1,18 – 4,14). Por sua vez, o período de internação foi maior para os pacientes que apresentaram RAOx, assim como a relação dose de oxacilina por peso do paciente, contudo tais diferenças não foram estatisticamente significantes (Tabela V).

A incidência de reações adversas a outros medicamentos na população estudada em geral foi igual a 18,4%. Analisando-se a diferença entre as incidências de RAM a outros medicamentos nos grupos com e sem RAOx, uma diferença significativa foi observada ($P = 0,0036$ - Tabela V), e o risco relativo de apresentar RAOx correspondeu a 2,66 (1,47 – 4,79) no grupo de pacientes com reação a outro medicamento.

DISCUSSÃO

A monitorização intensiva do uso de oxacilina constitui uma importante ferramenta para caracterizar o antimicrobiano e avaliar sua inclusão na Comissão de Farmácia e Terapêutica. Os riscos e benefícios da utilização da oxacilina devem ser observados cuidadosamente para que se possa garantir a segurança de seu uso. De fato, estudos relatam que a oxacilina pode provocar reação de hipersensibilidade em pacientes com alergia à penicilina ou asma (OXACILLIN, 2000; Dipirio, 2001; SILVA, 2002). Nossos achados, em particular, também apontam para a presença de antecedentes alérgicos na população estudada, em relação ao uso de antimicrobianos, dentre os quais a oxacilina tem sido implicada.

No que se refere à dose de oxacilina, observou-se que os pacientes monitorizados apresentaram uma dose usual, de uma maneira em geral, acima da recomendada (KOROLKOVAS, 2002). No entanto, a dose não se relacionou com a ocorrência de RAOx, mesmo nos casos de hipersensibilidade do tipo A, reações estas que geralmente são dose-dependentes, e cujo tratamento consiste no ajuste da dose do medicamento (MEYBOOM, 2000). A maioria das reações foi considerada, de acordo com a classificação de Rawlis e Thompson, como hipersensibilidade do tipo B, que são aquelas reações não farmacologicamente previsíveis, nem dose-dependentes, que têm incidência e morbidade baixas, mas cuja mortalidade pode ser alta, devendo ser tratadas com a suspensão do fármaco (MEYBOOM, 2000).

Roughead et al. em 1999, mostraram que o risco de reação adversa a flucloxacilina foi maior quando a duração do tratamento foi superior a 14 dias. A duração prolongada da terapia com flucloxacilina foi considerada um fator de risco para o desenvolvimento de icterícia associada ao uso do medicamento. O risco de reação adversa a flucloxacilina, segundo Fairley et al., em 1993, foi maior quando a duração do tratamento excedeu 14 dias. Nossos registros revelaram uma administração prolongada da oxacilina (mais de 14 dias), por quase metade dos pacientes monitorizados.

A análise da DDP mostrou que 90 pacientes-dia menores de 2 anos estiveram expostos a 1g de oxacilina/ paciente-dia, no período do estudo, valor inferior ao verificado por Santos, em 2002, num hospital pediátrico do Ceará (1,63 g), mas dentro da faixa terapêutica preconizada pela literatura, que é de 2 a 3 g/dia (MATHERSON, 1992 apud SANTOS, 2002).

Quanto às reações adversas à oxacilina registradas no estudo, verificou-se uma incidência acumulada de RAOx igual a 31,6% e uma densidade de incidência, equivalente a 0,97. Nossos dados corroboram, em parte, com os encontrados por Santos, em 2002, que determinou a incidência de reações adversas a medicamentos em pediatria, correspondendo a 12,5%, sendo a densidade de incidência, igual a 0,8. No entanto, considerando-se apenas os pacientes com idade até 14 anos, calculou-se uma incidência acumulada igual a 52,4%. Tal valor pode ser explicado pelo fato de que atenção especial foi dada aos resultados de exames laboratoriais dos pacientes, e que quaisquer alterações nesses exames que não tivessem relação com o quadro clínico do paciente, foram admitidas como suspeitas de RAOx, sendo investigadas. Quanto à população adulta, nenhum achado na literatura foi observado para comparação.

Dahlgren et al., 1997, encontraram um índice de RAM igual a 10,9%, de um total de 2488 casos de terapia anti-infecciosa. Nafcilina e/ou oxacilina foram utilizadas em 105 casos, com uma taxa de RAM de 31,4%. Maraça et al., em 2002 registraram 69 (21,8%) casos de RAM entre 317 tratamentos antimicrobianos. As RAM ocorreram mais frequentemente no grupo tratado com oxacilina (58,5%).

O aumento das transaminases foi uma das reações adversas mais frequentes relacionadas ao uso de oxacilina, embora tenha sido observada uma insuficiente realização de provas de função hepática nos pacientes durante o tratamento com o medicamento. Maraça et al., em 2002, observaram que o uso de oxacilina em crianças esteve associado a uma alta incidência de hepatotoxicidade. Exames laboratoriais recomendados na avaliação de pacientes tratados com oxacilina e seus análogos são:

taxa de sedimentação eritrocitária, proteína C reativa e provas de função hepática (Maraqa et al., 2002). Outros parâmetros laboratoriais anormais observados durante o tratamento com isoxazolilpenicilinas incluem: bilirrubina total, bilirrubina direta, fosfatase alcalina, lactato desidrogenase, colesterol e triglicerídeos (SIEGMUND et al., 1993). Koutkia et al., em 2001, relataram um caso de proteinúria e hematúria num paciente tratado com oxacilina. Os vários casos de hepatite induzida por flucloxacilina, na Austrália, na década de 90, e a conseqüente restrição do uso do medicamento no país, apontam para a necessidade de uma criteriosa avaliação laboratorial do paciente durante o tratamento com o medicamento.

No nosso estudo, observou-se várias vezes a ocorrência de *rash* precedido por febre. A febre, em muitos casos, funcionou como sinalizador da reação, sendo feita inclusive, em alguns pacientes, a suspensão do tratamento com oxacilina antes mesmo do aparecimento do *rash*. Dahlgren et al., 1997, também detectou o *rash* como uma das reações mais freqüentes associadas ao uso de nafcilina e/ou oxacilina. Maraqa et al., 2002, por sua vez, registraram a ocorrência de *rash* (31,7%) num total de 41 pacientes tratados com oxacilina.

As RAOx foram classificadas em termos de causalidade, gravidade e tipo de hipersensibilidade, sendo a maioria das reações expressas como *Prováveis*, *Moderadas* e de hipersensibilidade do tipo B. A falta de informações quanto à classificação de reações decorrentes do uso da oxacilina, dificultou o processo de análise comparativa. De fato, na literatura, em geral, não se observam estudos relacionados à imputabilidade dessas reações, sendo visto, na sua maioria, relatos de casos clínicos de reações decorrentes do uso de oxacilina e/ou seus análogos. Em nível nacional, os dados da literatura foram ainda mais escassos. Na verdade, estudos bem configurados na área de farmacovigilância ainda precisam ser realizados. Santos, 2002, iniciou essa abordagem ao realizar uma monitorização intensiva numa clínica pediátrica, classificando, inclusive, as reações adversas a medicamentos encontradas quanto à causalidade e gravidade.

Comparando os pacientes que apresentaram RAOx com os que não apresentaram reação, foi observado que houve predominância de ocorrência de RAOx no sexo masculino, mas tal diferença não foi estatisticamente significativa. O tempo de internação foi, em média, maior para os pacientes que apresentaram RAOx, mas também, de forma não significativa. Talvez, a não ocorrência de aumento significativo do tempo de internação, deva-se ao fato de que, algumas das reações observadas, como por exemplo, as detectadas em nível laboratorial, não tenham sido identificadas pelos médicos durante a internação, não alterando, portanto, o tempo de internamento desses pacientes.

Um aumento na incidência de RAOx foi visto na faixa etária de 0 a 14 anos ($P = 0,0159$). Estudos realizados por Maraça, 2002, focalizando esse contexto, sugerem que, quando possível, é prudente evitar o uso da oxacilina no tratamento de infecções pediátricas, e caso seu uso seja necessário, os pacientes devem ser alertados sobre a possibilidade de reações adversas e sua função hepática deve ser monitorizada periodicamente, especialmente quando a duração do tratamento exceder duas semanas. No grupo de pacientes que apresentaram reação adversa a outros medicamentos, a incidência de RAOx foi aumentada, sugerindo antecedentes de hipersensibilidade desses pacientes ou possível hipersensibilização decorrente do uso da oxacilina.

A prática do uso racional de medicamentos tem sido intensamente estimulada, mas para isso, uma adequação e melhoria dos registros e documentação da prática clínica, precisa ser prontamente realizada para alcançar este fim. De fato, dentre as limitações observadas durante a monitorização, observou-se a ausência de resultados de cultura em vários casos. Além disso, o difícil acesso aos prontuários na unidade de internação e a inexistência de um local apropriado para coleta de dados foram as principais dificuldades enfrentadas durante o estudo.

Nossos resultados confirmam a importância da monitorização intensiva, especialmente em nível laboratorial, dos pacientes em uso de oxacilina, para que seja possível a detecção precoce de alterações laboratoriais relevantes ao estado de saúde

do paciente, resguardando os benefícios do medicamento. Também, os dados apontam para uma administração cuidadosa da oxacilina, principalmente quando usada de forma prolongada. Alternativas terapêuticas devem ser consideradas, em particular na pediatria e no caso de pacientes com história de hipersensibilidade a outros medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Charles FL & L.A. Lora (2000) “Drug information handbook”, Hudson: Apha; 2000.
2. Ells warth AJ, Witt DA, Dugdale DC, Oliver M. Medical drug reference. St. Louis: Mosby; 2002.
3. Oxacillin. Disponível em:
<<http://healthcare.micromedex.com/mdxcgi/cgidict.exe?srchterm=oxacillin&ctl=%2fu01%2fmdx%2fmdxcgi%2fmegat.sys>> [2003 ago 05]
4. Dahlgren, A.F. (1997) AJHP. 54: 1176-9.
5. Maraqa, N.E., M.M. Gomez & M.H. Rathore (2002) Clin Infect Dis. 34: 50-4.
6. Burton, I.E., K.M. Moussa & P.A. Sanders (1995) Acta. Haematol. 94: 196-8.
7. Siegmund , J.B. & A.M. Tarshis (1993) Am. J. Gastroenterol. 8: 1299-1300.
8. Saab, S., A. Venkataramani & F. Yao (1996) J Clin Gastroenterol. 109: 168-171.
9. Koutkia, P., E. Mylonakis, S. Rounds & A. Erickson (2001) Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 39: 191-4.
10. Roughead, E.E., A.L. Gilbert & J.G. Primrose (1999) Soc Sci Med. 48: 845-53.
11. Derby, L.E., H. Jick, D.A. Henry & A.D. Dean (1993) Med. J. Austr. 158: 596-600.
12. Fairley, C.K., J.J. Mcneil, P. Desmond & R. Smallwood (1994) BMJ. 306: 112-6.
13. Torres, M.J., M. Blanca, J. Fernandez, A. Esteban & J.M. Vega (1996) Clin. Exp. Allergy. 26: 108-11.
14. Stevens, D.L., L.G. Smith & J.B. Bruss (2000) Am. Soc. Microbiol. 44: 3408-13.
15. Palacios, G.C., S.N. Gonzalez, F.L. Perez, S.F. Cuevas & S.F. Solórzano (2002) Pulm Pharmacol Ther. 15: 17-23.

16. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment**. Oslo: WHO Collaborating Centre for drug Statistics methodology, 2000. 268 p.
17. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adverse Reaction Terminology**. The Uppsala Monitoring Centre. WHO, 1995Coelho, H.L. (1998) Cad Saúde Pública. 14(4): 871-5.
18. Meyboom, R.H.B. (2000) Drug Safety. 6 (22): 415-23.
19. DiPiro, J.T. (2002) "Pharmacist's drug handbook" Bethesda: ASHP; 2001
20. Silva, P. (2002) "Farmacologia" Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
21. Korolkovas, A. (1998) "Dicionário Terapêutico Guanabara" São Paulo: Guanabara Koogan; 1998.
22. Santos, D.B. (2002) "Perfil de utilização de medicamentos e monitorização de reações adversas em pacientes pediátricos no Hospital Infantil Albert Sabin" Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 74-75.
23. Matherson, I. (1992) "Pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice" Philadelphia: W.B. Saunders, p.557-565.

Tabela I – Dados sócio-demográficos e antecedentes patológicos e alérgicos dos pacientes monitorizados (n = 76) - HUWC, 2003

Sexo – <i>f</i> (%)	Masculino	43 (56,6)
	Feminino	33 (43,4)
Idade (anos) - X (DP/ Intervalo)		35,3 (25,2/ 0,8 – 88)
Faixa etária (anos) - <i>f</i> (%)	< 01	02 (2,6)
	01 – 14	19 (25,0)
	15 – 29	14 (18,4)
	30 – 59	25 (32,9)
	≥ 60	16 (21,1)
Estado civil – <i>f</i> (%)	Casados ou com união estável	23 (30,2)
	Sem companheiro ¹	25 (32,9)
	Não se aplica ² ou não informado ³	28 (36,9)
Procedência – <i>f</i> (%)	Capital	28 (36,8)
	Interior	38 (50,0)
	Não informado ³	10 (13,2)
Ocupação – <i>f</i> (%)	Trabalhavam somente em casa	09 (11,8)
	Trabalhavam fora de casa	16 (21,1)
	Não trabalhavam ⁴	40 (52,6)
	Não informado ³	11 (14,5)
Apresentavam antecedentes patológicos – <i>f</i> (%)		62 (81,6)
Nº antecedentes patológicos - X (DP/ Intervalo)		1,4 (1,0/ 1,0-4,0)
Antecedentes patológicos (n = 104)	Pneumonia	14 (13,5)
	Hipertensão	12 (11,5)
	Diabetes	11 (10,5)
	LES ⁵	08 (7,7)
	Outros	59 (56,8)
Apresentaram antecedentes alérgicos – <i>f</i> (%)		28 (36,8)
Antecedentes alérgicos (n = 40) – <i>f</i> (%)	Atribuídos a med.	29 (72,5)
	Não atribuídos a med.	11 (27,5)

f = frequência; % = percentagem; X = média; DP = desvio padrão. 1. solteiros ou viúvos; 2. crianças; 3. informação não estava disponível; 4. inclui crianças, estudantes e aposentados; 5. lupus eritematoso sistêmico. Med.: medicamentos.

Tabela II – Perfil de utilização da oxacilina pelos pacientes monitorizados (n = 76) - HUWC, 2003

Dose de oxacilina prescrita (mg/ kg/ dia)* – X (DP/ Intervalo)		206 (48/ 100–330)
- f (%)	≤ 200	15 (34,1)
	> 200	29 (65,9)
Duração do tratamento com oxacilina (dias) – X (DP/ Intervalo)		15 (8,6/ 02 – 42)
- f (%)	< 10	23 (28,9)
	11 – 14	23 (28,9)
	> 14	32 (42,2)
Motivo da suspensão da oxacilina - f (%)	Fim do tratamento	32 (42,0)
	Ineficácia terapêutica	16 (21,1)
	Ocorrência de RAOx	12 (15,8)
	Outros	16 (21,1)
Nº ATM** utilizados – X (DP/ Intervalo)		3,3 (1,7/ 01 -07)
Uso de oxacilina como 1ª escolha - f (%)		57 (75,0)
ATM associados a oxacilina (n = 96) - f (%)	Ceftazidima	21 (22,0)
	Amicacina	16 (16,8)
	Ceftriaxona	13 (13,5)
	Metronidazol	13 (13,5)
	Gentamicina	08 (8,3)
	Outros	25 (25,9)
Nº de medicamentos concomitantes a oxacilina (N = 546) X (DP/ Intervalo)		08 (04/ 01 – 22)
Tempo de internação (dias) – X (DP/ Intervalo)		32,4 (22,2/ 4–105)
Destino do paciente ao deixar o hospital - f (%)	Alta hospitalar	64 (84,2)
	Óbito	09 (11,8)
	Transferência	03 (3,9)

Estado de saúde ao deixar o hospital - <i>f</i> (%)	Recuperação	20 (26,3)
	Melhora	42 (55,3)
	Seqüela	05 (6,6)
	Óbito	09 (11,8)

*não calculado nos casos em que não foi informado o peso dos pacientes; nenhum paciente utilizou dose inferior a 100mg/ kg/ dia. **ATM: antimicrobianos.

Tabela III – Reações adversas a oxacilina segundo o sistema/ órgão afetado* (n = 59)
- HUWC, 2003

SISTEMA/ ÓRGÃO	<i>f</i>	%
Afecções da pele e distúrbios afins	15	25,4
Eritema	02	3,3
Máculas	01	1,7
Micropápulas	01	1,7
Prurido	01	1,7
<i>Rash</i> cutâneo	08	13,6
Ressecamento da pele	01	1,7
Urticária	01	1,7
Distúrbios do sistema gastrintestinal	09	15,2
Dor abdominal	02	3,3
Epigastralgia	03	5,1
Náuseas	01	1,7
Vômitos	03	5,1
Distúrbios do fígado e vesícula biliar	13	22,1
Aumento de transaminase glutâmico-oxaloacética (TGO)	08	13,6
Aumento de transaminase glutâmico-purúvica (TGP)	05	8,5

SISTEMA/ ÓRGÃO	<i>f</i>	%
Distúrbios do sistema vascular extra-cardíaco	04	6,8
Calor	01	1,7
Calor no local da punção	01	1,7
Flebite	01	1,7
Rubor	01	1,7
Distúrbios das células brancas	04	6,8
Leucopenia	04	6,8
Distúrbios do estado geral	13	22,0
Edema palpebral	02	3,3
Edema periorbitário	01	1,7
Febre	10	17,0
Reações locais ao tratamento	01	1,7
Dor no local da punção	01	1,7
TOTAL	59	100,0

* terminologia aplicada a efeitos adversos (Adverse Reaction Terminology; The Upsala Monitoring Centre, 1995).

Tabela IV – Classificação das reações adversas a oxacilina (n = 59) - CEFACE, 2003
a. classificação da OMS (Coelho, 1998); b. classificação de Rawlis e Thompson (Gomes, 2001).

CLASSIFICAÇÃO	<i>f</i>	%
Causalidade^a		
Definida	06	10,1
Provável	26	44,1
Possível	23	39,0
Condicional	04	6,8
Gravidade^a		
Leve	20	33,9
Moderada	39	66,1

Tipo de hipersensibilidade^b

A	08	13,6
B	51	86,4
TOTAL	59	100,0

Tabela V – Distribuição das variáveis estudadas segundo os valores de P (IC = 95%; nível de significância P = 0.05)

Variável	RAOx (-)	RAOx (+)	Teste	P
Sexo – Masculino (%)	67,4	32,6	X ²	0,8339
Feminino (%)	69,7	30,3		
Faixa etária (anos)–Idade ≤ 14 (%)	46,7	52,4	X ²	0,0159
Idade > 14 (%)	76,4	23,6		
Faixa etária (anos)* –Idade ≤ 55 (%)	78,4	21,6	X ²	0,6141
Idade > 55 (%)	72,2	27,8		
Peso (Kg) – média	43,3	30,7	ANOVA	0,0625
Renda familiar (em salários mínimos**) - média	1,3	1,0	KW	0,5782
Presença antecedentes alérgicos (%)	67,9	32,1	X ²	0,8625
Presença antecedentes patológicos (%)	67,7	32,3	X ²	0,7871
Período internação (dias) - ≤ 15 (%)	73,7	26,3	X ²	0,5687
> 15 (%)	66,7	33,3		
Dose/Kg/dia de oxacilina (mg) – média	202,0	214,0	ANOVA	0,4355
Tempo de exposição a oxacilina (dias)– média	14,6	16,0	ANOVA	0,5173
Presença de reação adversa a outro medicamento (%)	35,7	64,3	X ²	0,0036

KW: Kruskal Wallis; X²: Qui-Quadrado; ANOVA: análise de variância. *excluídos desta análise os pacientes menores de 14 anos. **01 salário mínimo = R\$ 240,00. RAOx (-): grupo de pacientes que não apresentaram RAOx. RAOx (+): grupo de pacientes que apresentaram RAOx. A incidência acumulada de RAOx foi igual 31,6% e a densidade de incidência equivalente a 0,97, para um total de 2463 pacientes-dia monitorizados.

Resultados e Discussão do SEGUNDO ESTUDO, não contemplados no artigo apresentado anteriormente.

4.2.1.1. Faixa etária e antecedentes dos pacientes monitorizados

Observamos de acordo com a Tabela – B, que os pacientes monitorizados encontravam-se predominantemente na faixa etária de 30 a 59 anos (32,9%). As crianças (até 14 anos) corresponderam a 27,6% da população em estudo.

Tabela I-B – Faixa etária dos pacientes monitorizados, HUWC, julho a outubro de 2003.

<i>Faixa etária (anos)</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
< 01	03	3,9
01-14	18	23,7
15-29	14	18,4
30-59	25	32,9
≥60	16	21,1
<i>Total</i>	<i>76</i>	<i>100,0</i>

Dentre os 104 antecedentes patológicos referidos pelos pacientes monitorizados, os mais freqüentes foram: pneumonia (13,5%), hipertensão arterial sistêmica (11,5%) e diabetes mellitus (10,5%). Outros antecedentes referidos foram doenças hematológicas, como linfomas, mielomas e leucemias, doenças reumatológicas, como por exemplo, lupus erimatoso sistêmico, artrite reumatóide e febre reumática (Tabela II-B).

Tabela II-B – Antecedentes patológicos dos pacientes monitorizados, HUWC, julho a outubro de 2003.

<i>Antecedentes patológicos</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Pneumonia	14	13,5
Hipertensão arterial sistêmica	12	11,5
Diabetes mellitus	11	10,5
Lupus eritematoso sistêmico	08	7,7
Hepatopatia	04	3,7
Leucemia mielóide aguda	04	3,7
Asma	03	2,8
Insuficiência renal crônica	03	2,8
Linfoma não Hodkin	03	2,8
Acidente vascular cerebral	02	1,9
Câncer	02	1,9
Cardiopatia	02	1,9
Convulsão	02	1,9
Erisipela	02	1,9
Febre reumática	02	1,9
Hipotireoidismo	02	1,9
Infecção	02	1,9
Nefropatia	02	1,9
Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)	02	1,9
Abcesso	01	1,0
Amigdalite	01	1,0
Anemia	01	1,0
Artrite reumatóide	01	1,0
Cansaço nas pernas	01	1,0
Cistite	01	1,0
Coqueluche	01	1,0
Derrame pleural	01	1,0
Desmegacariopose	01	1,0

<i>Antecedentes patológicos</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Desnutrição	01	1,0
Doença celíaca	01	1,0
Farmacodermia	01	1,0
Hidrocefalia	01	1,0
Insuficiência cardíaca congestiva	01	1,0
Isquemia cerebral	01	1,0
Mieloma múltiplo	02	2,0
Osteomielite	01	1,0
Pé amputado	01	1,0
Pênfigo	01	1,0
Piodermite	01	1,0
Tuberculose pulmonar	01	1,0
<i>Total</i>	<i>104</i>	<i>100,0</i>

Segundo a Tabela III-B, os medicamentos foram responsáveis por 72,5% dos 40 antecedentes alérgicos referidos pela amostra em estudo; em 22,5% dos casos, o medicamento envolvido não foi especificado.

Tabela III-B – Agentes causadores de antecedentes alérgicos segundo informação dos pacientes monitorizados, HUWC, julho a outubro de 2003.

<i>Agentes causadores de antecedentes alérgicos</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Medicamentos	29	72,5
Ácido acetil salicílico	02	5,0
Amoxicilina	02	5,0
Benzilpenicilina	01	2,5
Citarabina	01	2,5
Diclofenaco	01	2,5
Dipirona	03	7,5
Hidroclorotiazida	01	2,5
Insulina	01	2,5
Iodo	01	2,5
Lopinavir + ritonavir	01	2,5
Mercúrio	01	2,5
Metoclopramida	01	2,5
Paracetamol	01	2,5
Piroxicam	01	2,5
Vancomicina	02	5,0
Antibiótico não especificado	03	7,5
Antineoplásico não especificado	01	2,5
Contraste radiológico não especificado	01	2,5
Medicamento não especificado	04	10,0
Outros agentes	11	27,5
Crustáceo	01	2,5
Frio	02	5,0
Morfo	01	2,5
Poeira	05	12,5
Sabão	01	2,5
Trigo	01	2,5
<i>Total</i>	<i>40</i>	<i>100,0</i>

Mais de 85% dos pacientes referiram internações anteriores. O número de internações anteriores variou de 0 a 5, sendo o número médio igual a 1,7 (DP = 1,4; mediana = 1,0).

Cerca de 83% dos pacientes referiram ter utilizado pelo menos um medicamento em casa nos últimos 60 dias anteriores à internação hospitalar, sendo o total de medicamentos utilizados igual a 133 e o número médio, 2,3 (DP = 2,3), variando de 0 a 17 medicamentos.

4.2.1.2. Análise quantitativa do consumo de oxacilina

Cálculo da densidade de consumo de oxacilina em dose diária prescrita (DDP)

Considerando-se o consumo de oxacilina pelas crianças menores de 2 anos (86,9 g), e o número de pacientes-dia expostos a oxacilina (90 pacientes-dia), tem-se:

$$\begin{aligned} \text{Densidade de consumo de oxacilina em DDP} &= \frac{\text{Consumo de oxacilina em gramas}}{\text{Número de pacientes-dia expostos a oxacilina}} \\ &= 86,9 / 90 = 1,00 \text{ grama por paciente-dia} \end{aligned}$$

Desta forma, a dose média diária prescrita da oxacilina é 1 g por pacientes-dia menores de 2 anos de idade. A partir desse resultado, podemos expressar que 90 pacientes-dia menores de 2 anos estiveram expostos, durante o período de estudo, a 1 g de oxacilina/ paciente-dia.

Para as crianças com idade entre 2 e 14 anos, o consumo de oxacilina durante o estudo foi equivalente a 1231,9 g, para um número de pacientes-dia igual a 472. Aplicando-se a mesma fórmula acima, calculamos que a densidade de consumo de oxacilina em DDP equivale a 2,6 g de oxacilina por paciente-dia, ou seja, 472

pacientes-dia na faixa etária de 2 a 14 anos, estiveram expostos a 2,6 g de oxacilina por paciente-dia, durante o período do estudo.

No caso dos adultos, sendo o consumo de oxacilina igual a 9586 g e o número de pacientes-dia expostos a oxacilina durante o estudo, igual a 1901, a densidade de consumo de oxacilina em DDP foi equivalente a 5 g de oxacilina por paciente-dia, o que significa que 1901 pacientes-dia maiores de 14 anos, foram expostos a 5 g de oxacilina por paciente-dia, no período em que foi realizado o estudo.

Cálculo da densidade de incidência (DI) de reação adversa a oxacilina (RAOx)

Considerando-se que o número de casos de RAOx na amostra em estudo foi igual a 24, e que o número de pacientes-dia expostos a oxacilina (todas as faixas etárias) equivale a 2463, a DI corresponde a:

$$DI = \frac{\text{Número de casos de RAOx} \times 100}{\text{Número de pacientes-dia expostos a oxacilina}}$$

$$DI = 24 \times 100 / 2463 = 0,97$$

Na faixa etária de 0 a 14 anos, aplicando a mesma fórmula, temos uma densidade de incidência igual a 1,95; para a faixa etária acima de 14 anos, este número equivale a 0,68.

4.2.1.3. Perfil de utilização da oxacilina

A oxacilina foi a primeira escolha para o tratamento de 75% dos pacientes. Nos casos onde não foi primeira escolha, os antimicrobianos (ATM) mais utilizados antes da oxacilina foram a ceftazidima, a vancomicina e a ceftriaxona (14%; 11,7% e 11,7% do total de 43 ATM, respectivamente).

Considerou-se como ATM associado à oxacilina, qualquer ATM utilizado de forma concomitante à oxacilina por um intervalo de pelo menos 24 horas. Um total de 96 ATM foram associados à oxacilina, sendo a ceftazidima o mais associado (22%), seguida da amicacina (16,8%), ceftriaxona (13,5%) e metronidazol (13,5%), de acordo com a Tabela IV-B. A vancomicina foi o ATM mais frequentemente utilizado após a oxacilina pelos pacientes monitorizados (32,9% de 61 ATM).

Tabela IV-B – Antimicrobianos associados à oxacilina nos pacientes monitorizados, HUWC, julho a outubro de 2003.

<i>Antimicrobianos associados à oxacilina</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Ceftazidima	21	22,0
Amicacina	16	16,8
Ceftriaxona	13	13,5
Metronidazol	13	13,5
Gentamicina	08	8,3
Cefepime	05	5,2
Penicilina cristalina	05	5,2
Ciprofloxacina	04	4,2
Imipenem	03	3,1
Cefazolina	02	2,1
Clindamicina	02	2,1
Eritromicina	01	1,0
Meropenem	01	1,0
Tetraciclina	01	1,0
Vancomicina	01	1,0
<i>Total</i>	<i>96</i>	<i>100,0</i>

Pneumonia e celulite foram os principais motivos de prescrição da oxacilina (19,6% e 9,2%, respectivamente). Observou-se em vários casos, o uso de oxacilina no tratamento de infecções secundárias a outras doenças, como úlcera, escabiose, pênfigo, manifestações cutâneas do lupus e xerodermia pigmentosa (Tabela V-B).

A oxacilina é o antibiótico de primeira escolha para o tratamento de pneumonia cujo agente é o *Staphylococcus* produtor de beta-lactamase (MATHERSON, 1992). Nossos resultados mostram que a pneumonia foi o motivo de prescrição da oxacilina para mais da metade dos pacientes monitorizados, no entanto em apenas 5 casos, foi identificado o agente etiológico. A realização de cultura de microrganismo somente foi confirmada em 19,7% dos casos onde a oxacilina foi prescrita, não sendo encontrado, nos demais casos, nenhum resultado de cultura. Os microrganismos isolados foram: *Acinetobacter*, *E. aerogenes*, *E. coli*, *Klebsiela*, *Pseudomonas aeruginosa* (01 caso de cada) e *S. aureus* (04 casos).

Tabela V-B – Motivos de prescrição da oxacilina nos pacientes monitorizados – HUWC, julho a outubro de 2003.

<i>Motivos de prescrição da oxacilina</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Pneumonia	15	19,6
Celulite	07	9,2
Endocardite	05	6,6
Neutropênico febril	05	6,6
Úlcera em membro	05	6,6
Sepse	04	5,3
Abcesso	03	3,9
Artrite séptica	03	3,9
Escabiose infectada	03	3,9
Osteomielite	03	3,9
Estafilococcia	02	2,6
Infecção respiratória	02	2,6
Manifestação cutânea do LES	02	2,6
Necrose	02	2,6
Agranulocitose febril	01	1,3
CA de pâncreas	01	1,3
Edema e eritema em membro	01	1,3
Empiema pleural	01	1,3

<i>Motivos de prescrição da oxacilina</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Erisipela	01	1,3
Gastrenterite	01	1,3
Infecção de ferida operatória	01	1,3
Infecção secundária a pêfigo	01	1,3
Infecção urinária	01	1,3
Lesão cutânea	01	1,3
Massa em membro a esclarecer	01	1,3
Secreção vaginal	01	1,3
SIDA + febre	01	1,3
Síndrome de Reye	01	1,3
Xerodermia pigmentosa	01	1,3
<i>Total</i>	<i>76</i>	<i>100,0</i>

Observou-se em alguns casos, o uso de vancomicina antes do tratamento com oxacilina. Isso pode ser explicado pela falta de vancomicina no hospital no período do estudo, sendo prescrita oxacilina mesmo nos casos de comprovada resistência ao medicamento, quando o paciente iniciava o uso de vancomicina, que posteriormente era substituída por oxacilina devido à falta do primeiro na farmácia hospitalar. Esse achado explica a elevada frequência de ineficácia terapêutica relacionada ao uso da oxacilina (Tabela VI-B).

Ainda segundo a Tabela VI-B, a ocorrência de RAOx causou a suspensão do medicamento em 15,8% dos casos. Para apenas 42,1% dos pacientes, o fim do tratamento foi o motivo da suspensão do medicamento. Salienta-se que, nos casos onde a ocorrência de RAOx foi motivo de suspensão do medicamento, foi atribuída causalidade *Moderada* para tais reações, segundo a classificação da OMS (WHO, 2002).

Tabela VI-B – Motivos de suspensão da oxacilina nos pacientes monitorizados, HUWC, julho a outubro de 2003.

<i>Motivos de suspensão da oxacilina</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Resolução da infecção/ fim do tratamento	32	42,1
Ineficácia terapêutica	16	21,1
Medicamento mal selecionado	04	5,3
Reação adversa a oxacilina	12	15,8
Falta de acesso venoso	02	2,6
Paciente foi a óbito	04	5,3
Mudança para via oral	04	5,3
Paciente transferido para outro hospital	01	1,3
Medicamento faltou na farmácia	01	1,3
<i>Total</i>	<i>76</i>	<i>100,0</i>

Os pacientes monitorizados utilizaram uma média de 10,9 medicamentos (incluindo a oxacilina) durante a hospitalização (DP = 6,0; mediana = 10,0). Em alguns casos, este número alcançou 26 medicamentos. Dentre os medicamentos utilizados concomitantemente à oxacilina, e de acordo com a Tabela VII-B, de um total de 546 medicamentos, os anti-infecciosos de uso sistêmico foram os medicamentos mais associados à oxacilina (20,7%), seguidos dos medicamentos com ação no trato alimentar e metabolismo (20,5%) e daqueles com ação no sistema nervoso (19,9%).

Tabela VII-B – Classificação ATC – nível 1 dos medicamentos utilizados concomitantemente a oxacilina pelos pacientes monitorizados, HUWC, julho a outubro de 2003.

<i>Classificação ATC 1º nível – Grupo anatômico principal</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
A - Trato alimentar e metabolismo	112	20,5
B - Sangue e órgãos hematopoiéticos	40	7,3
C - Sistema cardio-vascular	56	10,2
D - Preparações dermatológicas	12	2,2
H - Sistema hormonal, exceto hormônios	39	7,1
J - Antiinfeciosos de uso sistêmico	113	20,7
L - Agentes antineoplásicos e imunossupressores	07	1,3
M - Sistema muscular-esquelético	12	2,2
N - Sistema nervoso	108	19,9
P - Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	17	3,1
R - Sistema respiratório	29	5,3
S - Órgãos sensoriais	01	0,2
<i>Total</i>	<i>546</i>	<i>100,0</i>

4.2.1.4. Perfil das reações adversas a oxacilina

A Tabela VIII-B descreve as 24 reações adversas a oxacilina registradas durante o estudo, segundo sexo, idade, tipo de reação, dia do tratamento em que ocorreu a reação, causalidade, gravidade e tipo de hipersensibilidade.

Tabela VIII-B – Reações adversas a oxacilina em 76 pacientes monitorizados, CEFACE, julho a outubro de 2003.

SEXO (N=24)	IDADE (anos)	REAÇÃO* (N= 9)	DIA*	IMPUTAB.	GRAVID.	TIPO
F	0,9	<i>Rash</i> cutâneo	04	Condicional	Moderada	B
		Prurido	04	Condicional	Moderada	B
M	6,0	Febre	20	Possível	Moderada	B
		<i>Rash</i> cutâneo	20	Possível	Moderada	B
		Epigastralgia	20	Possível	Moderada	A
		Leucopenia	21	Possível	Moderada	B
M	28,0	Ressecamento de pele	09	Possível	Leve	B
		Eritema	11	Possível	Leve	B
		Dor local	11	Possível	Leve	B
		Calor local	11	Possível	Leve	B
		Flebite	11	Possível	Leve	B
M	33,0	Leucopenia	14	Possível	Moderada	B
		Febre	17	Possível	Moderada	B
F	65,0	<i>Rash</i> cutâneo	04	Provável	Moderada	B
M	5,0	Febre	20	Possível	Moderada	B
M	4,0	Febre	26	Provável	Moderada	B
		<i>Rash</i> cutâneo	36	Provável	Moderada	B
M	49,0	Febre	19	Possível	Moderada	B
F	11,0	Epigastralgia	07	Provável	Moderada	A
		Aumento de TGP	07	Provável	Moderada	B
		Aumento de TGO	07	Provável	Moderada	B
		Dor abdominal	08	Provável	Moderada	A
		Edema periorbit.	15	Provável	Moderada	B
F	70,0	Aumento de TGO	08	Provável	Leve	B
		Aumento de TGP	08	Provável	Leve	B

SEXO (N=24)	IDADE (anos)	REAÇÃO* (N= 9)	DIA*	IMPUTAB.	GRAVID.	TIPO
M	75,0	Febre	11	Possível	Moderada	B
		Vômitos	13	Possível	Leve	A
F	3,7	Aumento de TGO	04	Provável	Leve	B
		Edema palpebral	06	Possível	Leve	B
		Febre	11	Provável	Moderada	B
		Vômitos	11	Possível	Moderada	B
		<i>Rash</i> cutâneo	12	Definida	Moderada	B
F	3,0	Aumento de TGO	08	Provável	Leve	B
F	88,0	Aumento de TGO	15	Possível	Leve	B
F	9,0	Epigastralgia	10	Definida	Moderada	A
		Vômitos	11	Provável	Leve	A
		Náuseas	11	Provável	Leve	A
		Febre	12	Provável	Moderada	B
		Máculas	13	Definida	Moderada	B
M	34,0	<i>Rash</i> cutâneo	06	Provável	Moderada	B
		Aumento de TGO	06	Provável	Moderada	B
		Aumento de TGP	06	Provável	Moderada	B
		Leucopenia	07	Provável	Moderada	B
F	72,0	Eritema	11	Possível	Moderada	B
		Edema palpebral	14	Possível	Leve	B
F	51,0	Leucopenia	27	Condicional	Leve	B
F	31,0	Aumento de TGO	21	Possível	Leve	B
		Aumento de TGP	21	Possível	Leve	B
F	10,0	Febre	14	Possível	Moderada	B
F	3,6	<i>Rash</i> cutâneo	10	Provável	Moderada	B
F	24,0	Calor local	19	Definida	Moderada	B
		Urticária	19	Definida	Moderada	B
		Rubor	23	Definida	Moderada	B

SEXO (N=24)	IDADE (anos)	REAÇÃO* (N= 9)	DIA*	IMPUTAB.	GRAVID.	TIPO
M	3,90	Aumento de TGO	08	Provável	Leve	B
		Aumento de TGP	08	Provável	Leve	B
M	4,0	Febre	15	Provável	Moderada	B
		Micropápulas	15	Provável	Moderada	B
		Dor abdominal	15	Provável	Moderada	A
		<i>Rash</i> cutâneo	15	Condicional	Moderada	B

*(Classificadas segundo WHO-ART, 1984). TGO: transaminase glutâmico oxalacética. TGP: transaminase glutâmico purúvica.

Foram considerados como outros medicamentos envolvidos nas RAOx, aqueles cujo envolvimento com a reação não pôde ser descartado, de acordo com a relação temporal entre o uso do medicamento e a ocorrência da reação. De acordo com a Tabela IX-B, dos 49 medicamentos envolvidos nas RAOx, os antimicrobianos foram o grupo terapêutico mais freqüente (61,2%). Isso pode ser observado devido ao fato desses medicamentos serem utilizados, com freqüência, associados a oxacilina, e já que em alguns casos, não foram encontradas evidências suficientes para descartá-los do envolvimento com a RAOx.

Tabela IX-B – Outros medicamentos envolvidos nas reações adversas a oxacilina, CEFACE, julho a outubro de 2003.

<i>Outros medicamentos envolvidos nas RAOx</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Ceftazidima	09	18,5
Penicilina	08	16,3
Metronidazol	06	12,2
Metoclopramida	05	10,2
Ranitidina	04	8,2
Gentamicina	03	6,1
Cefepime	02	4,1
<i>Outros medicamentos envolvidos nas RAOx</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Fluoxetina	02	4,1
Indometacina	02	4,1
Paracetamol+codeína	02	4,1
Prednisona	02	4,1
Captopril	01	2,0
Ceftriaxona	01	2,0
Omeprazol	01	2,0
Vancomicina	01	2,0
<i>Total</i>	<i>49</i>	<i>100,0</i>

Segundo a evolução da RAOx no momento da alta hospitalar/óbito, o paciente foi considerado recuperado de 88,1% das RAOx; em 3,4% dos casos, o paciente recebeu alta melhorado da RAOx ou foi à óbito; e em outros 3,4%, o paciente deixou o hospital com alguma seqüela atribuída a reação.

Os procedimentos adotados devido à ocorrência de RAOx foram: uso de medicamentos para tratar a reação e suspensão da oxacilina (54,5% e 50% dos casos de RAOx, respectivamente), segundo mostra a Tabela X-B.

Tabela X-B – Procedimentos adotados devido à ocorrência de reação adversa a oxacilina nos pacientes monitorizados, HUWC, julho a outubro de 2003.

<i>Procedimentos adotados</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Uso de medicamentos para tratar a RAOx		
Sim	13	54,2
Não	11	45,8
Suspensão da oxacilina		
Sim	12	50,0
Não	12	50,0
<i>Total</i>	<i>24</i>	<i>100,0</i>

De acordo com a Tabela XI-B, 19 medicamentos foram utilizados para tratar as reações adversas a oxacilina identificadas. Os medicamentos mais prescritos foram os corticosteróides (36,9%), seguidos dos antitérmicos (31,5%) e dos antihistamínicos (21%).

Tabela XI-B – Utilização de medicamentos devido à ocorrência de reação adversa a oxacilina, HUWC, julho a outubro de 2003.

<i>Medicamentos utilizados devido à RAOx</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Medicamentos utilizados para tratar a RAOx	19	100,0
Hidrocortisona	05	26,3
Dipirona	04	21,0
Loratadina	03	15,7
Paracetamol	02	10,5
Dexametasona	01	5,3
Metoclopramida	01	5,3
Prednisona	01	5,3
Prometazina	01	5,3
Ranitidina	01	5,3
Antimicrobianos que substituíram a oxacilina	13	100,0
Vancomicina	06	46,1
Clindamicina	03	23,1
Cefalexina	02	15,4
Ceftazidima	01	7,7
Meropenem	01	7,7

4.2.1.5. Problemas relacionados a oxacilina identificados

Observou-se que 63,2% dos pacientes monitorizados apresentaram pelo menos 01 problema relacionado a oxacilina (PRMOx), de acordo com a Tabela XII-B. Bicas Rocha et al. (2003), num estudo envolvendo pacientes ambulatoriais de um hospital pediátrico em Córdoba, identificaram 2,4 PRM por paciente. Nossos resultados mostram um total de 67 PRMOx identificados na população em estudo, ou seja, uma média de 0,9 PRMOx por paciente, um número considerado elevado, visto que relacionam-se a apenas um medicamento, no caso, a oxacilina, ao contrário do estudo realizado por Bicas et al., que quantificaram os problemas envolvendo todos os

medicamentos administrados aos pacientes. A ocorrência de reação adversa foi o PRMOx mais freqüente (35,9%), seguida de ineficiência não quantitativa do medicamento (34,3%), segundo mostra a Tabela XIII-B.

Tabela XII-B – Identificação de PRMOx nos pacientes monitorizados, HUWC, julho a outubro de 2003.

<i>Identificação de PRMOx</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
Sim	26	65,8
Não	50	34,2
<i>Total</i>	<i>76</i>	<i>100,0</i>

Tabela XIII-B – PRMOx identificados segundo a classificação*, HUWC, julho a outubro de 2003.

<i>PRMOx</i>	<i>f</i>	<i>%</i>
1 – Indicação sem medicamento (o medicamento indicado não foi utilizado)	01	1,5
2 – Medicamento sem indicação (medicamento utilizado não foi bem selecionado)	08	11,9
3 – Ineficiência não quantitativa do medicamento (o medicamento não foi efetivo na dose recomendada)	23	34,3
4 – Ineficiência quantitativa do medicamento (o medicamento não foi efetivo na dose inferior à recomendada)	-	-
5 – Insegurança não quantitativa do medicamento (o medicamento não foi seguro na dose recomendada)	24	35,9
6 – Insegurança quantitativa do medicamento (o medicamento não foi seguro na dose acima da recomendada)	11	16,4
<i>Total</i>	<i>67</i>	<i>100,0</i>

*classificação de acordo com o II Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados a Medicamentos, 2002.

CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

- Analisando alguns aspectos dos pacientes monitorizados no SEGUNDO ESTUDO, a alta prevalência de antecedentes patológicos e a elevada frequência de óbitos nos permitem caracterizar essa população como pacientes complexos e portadores de comorbidades, em sua maioria.

- Quanto ao perfil de utilização da oxacilina, as crianças monitorizadas no PRIMEIRO ESTUDO utilizaram uma dose diária prescrita de oxacilina, em média, equivalente a recomendada pela literatura, contudo a duração média do tratamento foi superior a recomendada. Para os pacientes monitorizados durante o SEGUNDO ESTUDO, a duração média do tratamento também excedeu a recomendada, mostrando que nos dois hospitais em estudo, a oxacilina é utilizada por aproximadamente, 15 dias, apesar da elevada frequência de reações adversas ocorridas.

- A eficácia e a segurança da oxacilina estiveram comprometidas nos pacientes acompanhados no SEGUNDO ESTUDO uma vez que o sucesso do tratamento somente foi observado em menos da metade dos pacientes, sendo, na maioria das vezes, o tratamento suspenso, ou por ineficácia terapêutica, ou devido à ocorrência de RAOx.

- Foi identificado pelo menos um problema relacionado a medicamento envolvendo a oxacilina, em mais de 60% dos pacientes monitorizados, sendo a ocorrência de RAOx, o problema mais freqüente. Isto sugere a necessidade de um suporte informativo aos prescritores no que se refere ao uso racional deste medicamento, incluindo aspectos relacionados à prevenção de reações adversas nos pacientes expostos ao medicamento.

- Quanto às reações adversas registradas, observou-se em ambos os estudos, que elas afetaram a pele, em sua maioria. O *rash* cutâneo, uma das reações mais freqüentemente observadas, em vários casos foi precedido por febre, que funcionou como sinalizador da reação. A maior incidência acumulada de RAOx observada no SEGUNDO ESTUDO, pode ser explicada, pela maior detecção das reações ocorridas em nível laboratorial, reações estas pouco identificadas durante o PRIMEIRO ESTUDO.

- A elevada incidência de aumento de transaminases, observada no SEGUNDO ESTUDO, aponta para a necessidade de serem estabelecidos critérios para a utilização da oxacilina, uma vez que a literatura relata a ocorrência de danos hepáticos graves envolvendo a utilização de antibiótico e de seus análogos.

- Em relação à causalidade das reações, considerando-se os dois estudos, foram observados oito casos de RAOx de causalidade *Definida*. No entanto, a maioria dos casos, mesmo não havendo re-exposição ou a reação não ocorrendo no momento da infusão, a oxacilina foi o único medicamento suspeito de causar a reação (causalidade *Provável*).

- A suspensão da oxacilina e o uso de medicamentos para tratar a reação foram freqüentes, sendo, devido a isso, as reações, em sua maioria, classificadas como *Moderadas*. Tais fatos aumentam o custo de internação em geral, visto que podem elevar o período de permanência desses pacientes no hospital, promover a prescrição de medicamentos para tratar as reações, além da substituição da oxacilina por antibióticos, muitas vezes, de custo superior.

- Na determinação dos fatores de risco associados a ocorrência de RAOx, o PRIMEIRO ESTUDO apontou o tempo de exposição à oxacilina maior que 14 dias. Por sua vez, no SEGUNDO ESTUDO, a idade menor que 14 anos, e a ocorrência de reação adversa a outros medicamentos, foram os possíveis fatores de risco identificados. O conhecimento destes fatores é importante para o uso adequado e seguro deste medicamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

6.1. Limitações

O PRIMEIRO ESTUDO, realizado no HUWC e no HIAS, e apenas em pacientes pediátricos, levantou hipóteses sobre a influência das variáveis estudadas na ocorrência de reação adversa à oxacilina (RAOx). Contudo, a indisponibilidade de dados laboratoriais nos prontuários de grande parte dos pacientes, limitou a investigação das alterações laboratoriais relacionadas ao uso da oxacilina, alterações estas que não poderiam ser subestimadas, dada sua crucial importância no diagnóstico dos mais graves efeitos do uso do medicamento, como os danos hepáticos e renais. Desta forma, o extenso levantamento bibliográfico realizado, abordando publicações mais recentes, apontou outras variáveis consideradas como possíveis fatores de risco do uso de oxacilina, dentre eles, a idade avançada. Esses fatos motivaram o redelineamento do PRIMEIRO ESTUDO, e a realização do SEGUNDO ESTUDO, onde se atentou mais criteriosamente para os resultados de exames laboratoriais dos pacientes expostos a oxacilina, e utilizou-se uma amostra que contemplasse todas as faixas etárias.

De um modo geral, o difícil acesso aos prontuários na unidade de internação e a inexistência de um local apropriado para coleta de dados foram as principais dificuldades enfrentadas durante o estudo. Além disso, a demora na finalização da coleta de dados foi atribuída à indisponibilidade, muitas vezes, dos prontuários no SAME, onde eram complementados os dados. Neste momento, foram perdidos alguns pacientes, no caso do SEGUNDO ESTUDO, onde foi estabelecida uma data limite para procura de prontuários no SAME, e excluídos da amostra, os pacientes cuja análise final do prontuário não pôde ser realizada.

Quanto à qualidade dos registros e da documentação médica, os prontuários, muitas vezes, encontraram-se desorganizados e incompletos, com informações abreviadas e algumas vezes ilegíveis, o que constituiu uma importante limitação em ambos os estudos, visto que nos privou de informações, algumas vezes importantes, como, por exemplo, a realização de culturas de microrganismos.

A ausência de registro do horário de ocorrência da reação adversa comprometeu, algumas vezes a análise e classificação das reações. A falta de vancomicina contribuiu para o uso irracional da oxacilina durante o período de estudo, já que em vários casos, a oxacilina foi utilizada em seu lugar. As dificuldades enfrentadas pelo hospital no período da monitorização, como a ocorrência de greves, diminuíram a utilização da oxacilina, limitando, conseqüentemente, o tamanho da amostra.

6.2. Recomendações

A avaliação dos fatores de risco relacionados à ocorrência de reações adversas em pacientes expostos a oxacilina, nos permite fazer algumas recomendações sobre sua utilização:

- Recomenda-se uma administração cautelosa da oxacilina em crianças, evitando-se o uso empírico e sem indicação plena nas clínicas pediátricas;
- É prudente evitar o uso da oxacilina por períodos maiores de 14 dias, avaliando-se a relação risco-benefício quando a utilização do medicamento por períodos prolongados se fizer necessária;
- Os pacientes hipersensíveis a outros medicamentos devem ser tratados com cautela, visto que as reações adversas a oxacilina ocorreram com maior frequência nesses pacientes.
- A avaliação laboratorial constante dos pacientes expostos ao medicamento se faz necessária, especialmente no que se refere à função hepática, evitando o desenvolvimento de sérios danos nesses pacientes.
- Medidas que busquem a melhoria da qualidade dos registros e documentação médica precisam ser tomadas, a fim de que se possa otimizar a realização de estudos cuja fonte de dados é o prontuário médico.
- A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e a Comissão de Riscos Hospitalares (CRH) devem funcionar como fonte de informação permanente sobre o perfil de sensibilidade de microrganismos e a incidência de reações adversas a antibióticos, respectivamente, auxiliando a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) na elaboração e revisão periódica da lista de padronização de medicamentos, sendo consideradas as alternativas terapêuticas existentes, quando for pertinente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLAN, E. L.; BARKER, K. N. Fundamentals of medication error research. **Am. J. Hosp. Pharm.**, v. 47, p. 555-571, Mar. 1990.

BICAS ROCHA, K.; CAMPOS VIEIRA, N.; CALLEJA, M. A.; FAUS, M. J. Detección de problemas relacionados com los medicamentos em pacientes ambulatorios y desarrollo de instrumentos para el seguimiento farmacoterapéutico. **Seguim. Farmacoter.**, v. 1, n. 2, p.49-57, 2003.

BONATI, M.; IMPICCIATORE, P.; PANDOLFINI, C. The registry of clinical trials in children must be set up. **Br. Med. J.**, v. 320, p. 1339-1340, 2000.

BURTON, I. E.; MOUSSA, K. M.; SANDERS, P. A. Agranulocytosis in rheumatoid arthritis associated with long-term flucloxacillin for staphylococcal osteomyelitis. **Acta. Haematol.**, v. 94, p. 196-198, 1995.

CHARLES, F. L.; LORA, L. A.; MORTON, P. G.; LEONARD, L. L. **Drug information handbook**. Hudson: APHA, 2000.

COELHO, H. L. Farmacovigilância: um instrumento necessário. **Cad. Saúde Pública**, v. 14, n. 4, p. 871-875, 1998.

COELHO, H. L.; ARRAIS, P. S. D.; GOMES, A. P. Sistema de farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. **Cad. Saúde Pública**, v. 15, p. 631-640, 1999.

CONSENSO de Granada sobre problemas relacionados a medicamentos, 2. **Ars Pharmaceutica**, v. 43, p. 175-184, 2002.

CONSENSO sobre atención farmacêutica. Madrid: Ministério de Sanidad y Consumo, 2001.

DAHLGREN, A. F. Adverse drug reactions in home care patients receiving nafcillin or oxacillin. **AJHP**, v. 54, p. 1176-1179, 1997.

DERBY, L. E.; JICK, H.; HENRY, D. A.; DEAN, A. D. Cholestatic hepatitis associated with flucloxacillin. **Med. J. Austr.**, v. 158, p. 596-600, 1993.

DICIONÁRIO de especialidades farmacêuticas: DEF 2003. 31. ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 2003.

DIPIRO, J. T. **Pharmacist's drug handbook**. Bethesda: ASHP, 2001.

EDWARDS, I. R.; BIRIELL, C. Harmonization in pharmacovigilance. **Drug. Saf.**, v. 10, p. 93-102, 1994.

ELLSWARTH, A. J.; WITT, D. A.; DUGDALE, D. C.; OLIVER, M. **Medical drug reference**. Mosby, St. Louis, 2002.

FAIRLEY, C. K.; McNEIL, J. J.; DESMOND, P.; SMALLWOOD, R.; YOUNG, H.; FORBES, A.; PURCELL, P.; BOYD, I. Risk factors for development of flucloxacillin associated jaundice. **BMJ**, v. 306, n. 6872, p. 233-235, Jan. 1993.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

GENER, A. G.; SALVADOR, P.; BOJ, M. Linezolida: una nueva alternativa en infecciones por gram positivos. **Farm. Hosp.**, v. 26, n. 1, p. 44-48, 2002.

GONZÁLEZ, M. G.; DÍAZ, M. S. M.; MARTINEZ, A. M.; ORTIZ, M. Heparin-induced hypercalemias: a prospective study. **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.**, v. 29, p. 1194-1199, 1991.

GOODMAN, I.; GILMAN, J. T. **As Bases farmacológicas da terapêutica**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.

HARTZEMA, G.; PORTA, M. S.; HUGH, H. T. **Pharmacoepidemiology: an introduction**. 2nd ed. Harvey Whitney Books Company, 1991. 432 p.

HEPPLER, C. D.; STRAND, L. M. Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care. **Am. J. Hosp. Pharm.**, v. 47, p. 533-543, 1990.

IMPICCIATORE, P.; CHOONARA, I.; CLARKSON, A.; PROVASI, D.; PANDOLFINI, C.; BONATI, M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 52, n. 1, p. 77-83, 2001.

KATZUNG, B. G. **Basic & clinical pharmacology**. 8th ed. Columbus: Mc Graw Hill, 2001.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico Guanabara**. São Paulo: Guanabara Koogan, 1998.

Dicionário terapêutico Guanabara. São Paulo: Guanabara Koogan, 2001-2002.

KOUTKIA, P.; MYLONAKIS, E.; ROUNDS, S.; ERICKSON, A. Cutaneous leucocytoclastic vasculitis associated with oxacillin. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 39, n. 3, p. 191-194, 2001.

KUTI, J. L.; LE, T. N.; NIGHTINGALE, C. H.; NICOLAU, D. P.; QUINTILIANI, R. Pharmaco-economic impact of a pharmacist-managed automatic intravenous to oral conversion program. In: INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 41., 2001, Chicago. **Program and abstracts...** Chicago: [s.n.], 2001. p. 16-19.

LAKEHAL, F.; DANSETTE, P. M.; BECQUEMONT, L.; LASNIER, E.; DELELO, R.; BALLADUR, P.; POUPON, R.; BEAUNE, P. H.; HOUSSET, C. Indirect cytotoxicity of flucloxacillin toward human biliary epithelium via metabolite formation in hepatocytes. **Chem. Res. Toxicol.**, v. 14, p. 694-701, 2001.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B. H.; COREY, P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. **JAMA**, v. 279, n. 15, p. 1200-1205, 1998.

MANASSE, H. R. Pharmacists and the quality-of-care imperative. **Am. J. Health-Syst. Pharm.**, v. 57, p. 1170-1172, 2000.

MARAQA, N. E.; GOMEZ, M. M.; RATHORE, M. H.; ALVAREZ, A. M. Higher occurrence of hepatotoxicity and rash in patients treated with oxacillin, compared with those treated with nafcillin and other commonly used antimicrobials. **Clin. Infect. Dis.**; v. 34, p. 50-54, 2002.

MATHERSON, I. Drug utilization in non-hospitalized newborns, infants and children. In: YAFFE, S. J.; ARANDA, J. V. **Paediatric pharmacology: therapeutic principles in practice**. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992. p. 557-565.

MEYBOOM, R. H. B.; LINDQUIS, T. M.; EGBERTS, A. C. G. An ABC of drug-related problems. **Drug Saf.**, Auckland, v. 6, n. 22, p. 415-423, 2000. Supl. 6.

MIROS, M.; KERLIN, P.; WALKER, N.; HARRIS, O. Flucloxacillin induced delayed cholestatic hepatitis. **Aust. N. Z. J. Med.**, v. 20, n. 3, p. 251-253, 1990.

OXACILLIN. Disponível em: <<http://healthcare.micromedex.com/mdxggi/cgidict.exe?srchterm=oxacillin&ctl=%2fu01%2fmdx%2fmdxcgi%2fmegat.sys>>. Acesso em : 23 ago. 2005.

PALACIOS, G. C.; GONZALEZ, S. N.; PEREZ, F. L.; CUEVAS, S. F.; SOLÓRZANO, S. F. Cefuroxime vs a dicloxacillin/chloramphenicol combination for the treatment of parapneumonic pleural effusion and empyema in children. **Pulm. Pharmacol. Ther.**, v. 15, n. 1, p. 17-23, 2002.

PIOTROWICZ, A.; POLLKEY, M.; WILKINSON, M. Ursodeoxycholic acid for the treatment of flucloxacillin-associated cholestasis. **J. Hepatol.**, v. 22, p. 119-121, 1995.

RABELO, J. I. C. R. **Normatização do uso racional de antimicrobianos**. Fortaleza: Secretaria de Saúde do Estado do Ceará/Comitê Estadual para Normatização do Uso Racional de Antimicrobianos, 2002.

ROBERTSON, W. O. Understanding and preventing drug misadventures: errors in prescribing. **Am. J. Health-Syst. Pharm.**, v. 52, n. 4, p. 382-385, 1995.

ROUGHEAD, E. E.; GILBERT, A. L.; PRIMROSE, J. G. Improving drug use: a case study of events which led to changes in use of flucloxacillin in Australia. **Soc. Sci. Med.**, v. 48, n. 6, p. 845-853, 1999.

SAAB, S.; VENKATARAMANI, A.; YAO, F. Possible granulomatous hepatitis after dicloxacillin therapy. **J. Clin. Gastroenterol.**, v. 109, n. 5, p.168-171, 1996.

SALIVA, B.; HERBERT, P. N. Oxacillin hepatotoxicity in HIV-infected patients. **Ann. Int. Med.**, v. 120, n. 12, p.1048, 1994.

SANTOS, D. B. **Perfil de utilização de medicamentos e monitorização de reações adversas em pacientes pediátricos no Hospital Infantil Albert Sabin.** 2002. 164 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2002.

SHIRKE, Y. H. Therapeutic orphans [Editorial]. **Pediatrics**, v. 104, p.583-584, 1999.

SIEGMUND, J. B.; TARSHIS, A. M. Prolonged jaundice after dicloxacillin therapy. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 8, p. 1299-1300, 1993.

SILVA, P. Ensaios clínicos. In: **Farmacologia.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

SOUZA, R. L.; LACERDA, R. M.; ALMEIDA, G. C.; SILVA, I. B. Nefrite intersticial induzida por drogas. **CCS**, João Pessoa, v. 7, p. 57-56, 1993.

STEVENS, D. L.; SMITH, L. G.; BRUSS, J. B.; McCONNELL-MARTIN, M. A.; DUBAI, S. E.; TODD, W. M.; HAFKIN, B. randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. **Am. Soc. Microbiol.**, v. 44, n. 12, p. 3408-3413, 2000.

TAVARES, W. **Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos.** 1. ed. São Paulo: Atheneu, 1994.

TOGNONI, G.; LAPORTE, J. R. Estudos de utilização de medicamentos e de farmacovigilância. In: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. (Ed.). **Epidemiologia do medicamento.** São Paulo: Abrasco, 1989. p. 43-56.

TORRES, M. J.; BLANCA, M.; FERNANDEZ, J.; ESTEBAN, A.; MORENO, F.; VEGA, J. M.; GARCIA, J. Selective allergic reaction to oral cloxacillin. **Clin. Exp. Allergy**, v. 26, p. 108-111, 1996.

Van HOUTEN, M. A.; LUINGE, K.; LASEUR, M.; KIMPEN, J. L. Antibiotic utilization for hospitalized pediatric patients. **J. Antimicrob. Agents**, v. 10, p. 161-164, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Adverse Reaction Terminology. The Uppsala Monitoring Centre. WHO, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Drug Monitoring: The role of the hospital. WHO Technical Report Series, n. 425. Geneva, Switzerland, 1969.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Safety of medicines: a guide to detecting reporting adverse drug reactions. Geneva, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The role of the pharmacist in the health care system: preparing the future pharmacist. Geneva, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment**. Oslo: WHO Collaborating Centre for drug Statistics methodology, 2000. 268 p.

ANEXOS

ANEXO 1

APÊNDICES

APÊNDICE 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ/ CENTRO DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CEARÁ
MONITORIZAÇÃO INTENSIVA DE EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES EXPOSTOS A
OXACILINA

TERMO DE CONSENTIMENTO

Nº DA FICHA:

Convidamos o Sr (a) _____ para participar da pesquisa “Monitorização intensiva de reações adversas a oxacilina em pacientes hospitalizados em Fortaleza - Ceará”, que se realiza no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) e no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS). Se for de seu acordo, faremos uma pesquisa onde os medicamentos utilizados pelo (a) sr (a) serão estudados, especialmente o antibiótico oxacilina, no que se refere aos seus efeitos colaterais e reações adversas prováveis, a fim de que seu tratamento seja realizado de forma segura. Para isso, estamos solicitando a sua autorização para que possamos ter acesso às informações constantes no seu prontuário, assim como pedimos sua colaboração para nos informar alguns dados sobre seu tratamento.

Toda e qualquer informação será guardada de forma sigilosa. Caso o (a) sr (a) concorde, basta somente assinar seu nome no final da página; caso se recuse em participar do estudo, isso não trará nenhum prejuízo ao seu tratamento no hospital.

Qualquer dúvida, favor entrar em contato com a Profª Drª Marta Mª de França Fonteles, responsável pela pesquisa, no Centro de Farmacovigilância do Ceará – CEFACE/UFC (tel. 288.8242).

Atenciosamente,

Ass. Paciente ou Responsável: _____

Ass. Testemunha: _____

Ass. Entrevistador: _____

APÊNDICE 2



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ/ CENTRO DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CEARÁ
MONITORIZAÇÃO INTENSIVA DE EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES EXPOSTOS A
OXACILINA

FICHA DE CARACTERIZAÇÃO DO PACIENTE E DA FARMACOTERAPIA

Nº DA FICHA:

CARACTERIZAÇÃO DO PACIENTE			
NOME:		PRONTUÁRIO:	LEITO:
SEXO: ()M ()F	IDADE (anos):	PESO (Kg):	ALTURA (cm):
ESTADO CIVIL:	PROCEDÊNCIA:	PROFISSÃO:	RENDA:
DATA DA INTERNAÇÃO: / /		MOTIVO DA INTERNAÇÃO:	
ALTA ()	DATA: / /	EVOLUÇÃO: ()recuperado ()melhorado ()seqüelas ()ÓBITO ()	
TEMPO DE INTERNAÇÃO (dias):		TEMPO DE EXPOSIÇÃO A OXACILINA (dias):	
HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS NA ADMISSÃO:			
DIAGNÓSTICO DE ALTA/ÓBITO:			
MOTIVO DO USO DE OXACILINA:			

ANTECEDENTES		
INTERNAÇÕES ANTERIORES (IA): ()S ()N	Nº DE IA:	MOTIVO:
MEDICAMENTOS UTILIZADOS EM CASA:		TOTAL:
ALERGIAS: ()S ()N	AGENTE CAUSADOR: TIPO DE ALERGIA.:	
RAM ANTERIOR: ()S ()N	MEDICAMENTO: TIPO DE RAM:	
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS: ()S ()N. QUAIS?		

ANTIBIOTICOTERAPIAS UTILIZADAS DURANTE A INTERNAÇÃO (POR ORDEM CRONOLÓGICA):					
ATB	ATC	DOSE DIÁRIA	VIA	DURAÇÃO TTO	MOTIVO DA SUSPENSÃO
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					

CULTURAS DE MICRORGANISMOS REALIZADAS	
REALIZAÇÃO DE CULTURA: ()S ()N	TOTAL DE CULTURAS:
MICRORGANISMOS ISOLADOS:	

CARACTERIZAÇÃO DA REAÇÃO ADVERSA A OXACILINA (RAOx)				
OCORRÊNCIA DE RAOx: ()S ()N		TOTAL DE RAOx:		
RAOx	ADR	Dia/duração da RAOx	CAUSAL.	GRAVID.
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				

MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA TRATAR A REAÇÃO					
USO DE MEDICAMENTOS PARA TRATAR RAOx : ()S ()N					TOTAL:
MEDICAMENTOS	ATC	DOSE DIÁRIA	VIA	DURAÇÃO TTO	EVOLUÇÃO (recuperado/melhorado/seqüela)
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					

OUTROS MEDICAMENTOS UTILIZADOS DURANTE A INTERNAÇÃO:					
MEDICAMENTO	ATC	DOSE DIÁRIA	VIA	DURAÇÃO TTO	USO CONCOMITANTE COM OXACILINA (S/N)
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
11.					
12.					
13.					
14.					
15.					

INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS REALIZADAS	
INTERVENÇÃO	ACEITAÇÃO (S/N)
1.	
2.	
3.	
4.	

APÊNDICE 3

APÊNDICE 5

UFC – CEFACE – MESTRADO EM CIÊNCIAS
MONITORIZAÇÃO INTENSIVA DE EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES EXPOSTOS A
OXACILINA

FICHA DE COLETA DE VARIÁVEIS PARA INSERÇÃO NO BANCO DE DADOS

(variáveis ordenadas de acordo com a seqüência utilizada no banco de dados)

NOME DA VARIÁVEL	DESCRIÇÃO	OBSERVAÇÕES/ EXEMPLO	PREENCHI MENTO
NFICHA	Número seqüencial das fichas	001	
SEXO	Sexo do paciente	M ou F	
IDADE	Idade em anos do paciente	0,50 (6 meses)	
PESO	Peso em kg do paciente	35,00	
ESTCIVIL	Estado civil do paciente	C- casado S- solteiro V- viúvo A-amigado D- separado/ divorciado N- não se aplica	
PROCEDEN	Procedência do paciente	C- capital I- interior	
PROFISSA	Profissão do paciente	Por extenso; colocar N para “não se aplica”	
RENDAFAM	Renda familiar em salários mínimos	0- menos de um 1- um SM 2- dois a quatro SM 5- a partir de cinco SM	
TEMPOINT	Tempo de internação em dias	001	
DESTINO	Destino do paciente ao deixar o HU	A- alta O-óbito T-transf	
EVOLUCAO	Evolução do paciente	R-recuperado M-melhora S- seqüela O-óbito	
NHIPOTES	Número de hipóteses diagnósticas na admissão	01	
HIPOTADM	Primeira hipótese diagnóstica na admissão	Por extenso	
DIAGNOST	Diagnóstico de alta/óbito	Por extenso (se tiver mais de um, escrever todos neste espaço)	
INTERNAN	Internações anteriores	S-sim N-não NI- não informado	
NINTERNA	Número de internações anteriores	01	
USMEDCAS	Uso de medicamentos em casa	S/ N/ NI	
NMEDCASA	Nº medicamentos utilizados em casa	01/ 99 – não informado	
MEDCASA1	Medicamento utilizado em casa – opção 1	Por extenso	
MEDCASA2	Medicamento utilizado em casa – opção 2	Por extenso	
MEDCASA3	Medicamento utilizado em casa – opção 3	Por extenso	
MEDCASA4	Medicamento utilizado em casa – opção 4	Por extenso	
MEDCASA5	Medicamento utilizado em casa – opção 5	Por extenso	
ALERGIAS	Alergia, incluindo a medicamentos	S/ N/ NI	
AGCAUSA1	Agente causador da alergia – opção 1	Por extenso	

AGCAUSA2	Agente causador da alergia – opção 2	Por extenso	
----------	--------------------------------------	-------------	--

AGCAUSA3	Agente causador da alergia – opção 3	Por extenso	
AGCAUSA4	Agente causador da alergia – opção 4	Por extenso	
ANTECPAT	Antecedentes patológicos	S/ N/ NI	
NANTEPAT	Número de antecedentes patológicos	01	
ANTECED1	Antecedente patológico – opção 1	Por extenso	
ANTECED2	Antecedente patológico – opção 2	Por extenso	
ANTECED3	Antecedente patológico – opção 3	Por extenso	
NANTIBIO	Nº ATBs utilizados, incluindo a oxacilina	01	
ATB1ANOX	ATB 1 antes da oxacilina	Por extenso	
ATB2ANOX	ATB 2 antes da oxacilina	Por extenso	
ATB3ANOX	ATB 3 antes da oxacilina	Por extenso	
ATB1DEOX	ATB 1 depois da oxacilina	Por extenso	
ATB2DEOX	ATB 2 depois da oxacilina	Por extenso	
ATB3DEOX	ATB 3 depois da oxacilina	Por extenso	
ASSOXA1	Associado a oxacilina 1	Por extenso	
ASSOXA2	Associado a oxacilina 2	Por extenso	
ASSOXA3	Associado a oxacilina 3	Por extenso	
ESCOLHA	Ordem de escolha da oxacilina	01	
DOSEOXA	Dose diária (gramas) da oxacilina utilizada	12,00	
DOSEKGOX	Dose diária (gramas) dividida pelo peso (Kg) do paciente	0,17	
DURACOX	Duração do tratto com oxacilina em dias	01	
USOOXA	Motivo de uso da oxacilina	Por extenso	
SUSPENOX	Motivo de suspensão da oxacilina	A - F	
CULTURA	Realização de cultura	S/ N/ NI	
MICROG1	Microrg. 1 isolado durante uso da oxacilina	Por extenso	
RAOXA	Ocorrência de RAOx	S/ N	
NRAOXA	Número de RAOx relatadas	01	
RAOXA1	1ª RAOx relatada	Por extenso	
ADROXA1	ADR da 1ª RAOx relatada	01000027 (oito números)	
DIARAOX1	Dia de tratto c/ oxacilina em que ocorreu a 1ª RAOx relatada	01 (no caso de D ₁)	
DURAROX1	Duração em dias da 1ª RAOx relatada	01	
CAUSAOX1	Causalidade da 1ª RAOx relatada	DE – definida PR – provável PO – possível CO – condicional NR– não relacionada NC – não classificável	
GRAVIOX1	Gravidade da 1ª RAOx relatada	L – leve M – moderada G – grave	
HIPRAOX1	Tipo hipersensibilidade da RAOx 1	A/ B/ C	
EVOLRAO1	Evolução da RAOx 1	R-recuperado M-melhora S-seqüela O-óbito	
NOUTMROX1	Nº outros medicam. envolvidos na RAOx 1	01	
OUMEROX1	Outros medicam. envolvidos na RAOx 1	Por extenso, todos med.	
RAOXA2	2ª RAOx relatada	Por extenso	
ADROXA2	ADR da 2ª RAOx relatada	01000027 (oito números)	

DIARAOX2	Dia de tratto c/ oxacilina em que ocorreu a 2ª RAOx relatada	01 (no caso de D ₁)	
DURAROX2	Duração em dias da 2ªRAOx relatada	01	
CAUSAOX2	Causalidade da 2ª RAOx relatada	DE/ PR/ PO/ CO/ NR/ NC	
GRAVIOX2	Gravidade da 2ª RAOx relatada	L/ M/ G	
HIPRAOX2	Tipo hipersensibilidade da RAOx 2	A/ B/ C	
EVOLRAO2	Evolução da RAOx 2	R/ M/ S/ O	
NOUTMROX2	Nº outros medicam. envolvidos na RAOx 2	01	
OUMEROX2	Outros medicam. envolvidos na RAOx 2	Por extenso, todos med.	
RAOXA3	3ª RAOx relatada	Por extenso	
ADROXA3	ADR da 3ª RAOx relatada	01000027 (oito números)	
DIARAOX3	Dia de tratto c/ oxacilina em que ocorreu a 3ª RAOx relatada	01 (no caso de D ₁)	
DURAROX3	Duração em dias da 3ªRAOx relatada	01	
CAUSAOX3	Causalidade da 3ª RAOx relatada	DE/ PR/ PO/ CO/ NR/ NC	
GRAVIOX3	Gravidade da 3ª RAOx relatada	L/ M/ G	
HIPRAOX3	Tipo hipersensibilidade da RAOx 3	A/ B/ C	
EVOLRAO3	Evolução da RAOx 3	R/ M/ S/ O	
NOUTMROX3	Nº outros medicam. envolvidos na RAOx 3	01	
OUMEROX3	Outros medicam. envolvidos na RAOx 3	Por extenso, todos med.	
RAOXA4	4ª RAOx relatada	Por extenso	
ADROXA4	ADR da 4ª RAOx relatada	01000027 (oito números)	
DIARAOX4	Dia de tratto c/ oxacilina em que ocorreu a 4ª RAOx relatada	01 (no caso de D ₁)	
DURAROX4	Duração em dias da 4ªRAOx relatada	01	
CAUSAOX4	Causalidade da 4ª RAOx relatada	DE/ PR/ PO/ CO/ NR/ NC	
GRAVIOX4	Gravidade da 4ª RAOx relatada	L/ M/ G	
HIPRAOX4	Tipo hipersensibilidade da RAOx 4	A/ B/ C	
EVOLRAO4	Evolução da RAOx 4	R/ M/ S/ O	
NOUTMROX4	Nº outros medicam. envolvidos na RAOx 4	01	
OUMEROX4	Outros medicam. envolvidos na RAOx 4	Por extenso, todos med.	
RAOXA5	5ª RAOx relatada	Por extenso	
ADROXA5	ADR da 5ª RAOx relatada	01000027 (oito números)	
DIARAOX5	Dia de tratto c/ oxacilina em que ocorreu a 5ª RAOx relatada	01 (no caso de D ₁)	
DURAROX5	Duração em dias da 5ªRAOx relatada	01	
CAUSAOX5	Causalidade da 5ª RAOx relatada	DE/ PR/ PO/ CO/ NR/ NC	
GRAVIOX5	Gravidade da 5ª RAOx relatada	L/ M/ G	
HIPRAOX5	Tipo hipersensibilidade da RAOx 5	A/ B/ C	
EVOLRAO5	Evolução da RAOx 5	R/ M/ S/ O	
NOUTMROX5	Nº outros medicam. envolvidos na RAOx 5	01	
OUMEROX5	Outros medicam. envolvidos na RAOx 5	Por extenso, todos med.	
RAOXA6	6ª RAOx relatada	Por extenso	
ADROXA6	ADR da 6ª RAOx relatada	01000027 (oito números)	
DIARAOX6	Dia de tratto c/ oxacilina em que ocorreu a 6ª RAOx relatada	01 (no caso de D ₁)	
DURAROX6	Duração em dias da 6ªRAOx relatada	01	
CAUSAOX6	Causalidade da 6ª RAOx relatada	DE/ PR/ PO/ CO/ NR/ NC	

GRAVIOX6	Gravidade da 6ª RAOx relatada	L/ M/ G	
HIPRAOX6	Tipo hipersensibilidade da RAOx 6	A/ B/ C	
EVOLRAO6	Evolução da RAOx 6	R/ M/ S/ O	
NOU(TM)ROX6	Nº outros medicam. envolvidos na RAOx 6	01	
OUMER(O)X6	Outros medicam. envolvidos na RAOx 6	Por extenso, todos med.	
RAMOUTME	Reação adversa a outro medicamento	S/ N	
NOU(TM)ERA	Nº outros medicam. causadores de RAM	01	
USM(T)RRAO	Uso de medicamentos para tratar a RAOx	S/ N	
NM(T)RRAO	Nº med. usados para tratar a RAOx	01	
ME1(T)RRAO	Medicamento 1 para tratar RAOx	Por extenso	
ME2(T)RRAO	Medicamento 2 para tratar RAOx	Por extenso	
ME3(T)RRAO	Medicamento 3 para tratar RAOx	Por extenso	
ME4(T)RRAO	Medicamento 4 para tratar RAOx	Por extenso	
SUSPENSA	Suspensão da oxacilina devido a RAM	S/ N	
USUBSOX	Uso de substituto da oxa devido a RAOx	S/ N	
SUBST1	Susbstituto 1 da oxa em caso de RAOx	Por extenso	
SUBST2	Susbstituto 2 da oxa em caso de RAOx	Por extenso	
SUBST3	Susbstituto 3 da oxa em caso de RAOx	Por extenso	
USOUTMED	Uso de outros medicamentos além da oxa	S/ N	
NMEDCONC	Nº med. usados concomitantem.a oxa	01	
CONCOM1	Medicamento 1 concomitante a oxacilina	Por extenso	
ATC1	ATC do outro med. 1 usado além da oxa	J01AA02	
CONCOM2	Medicamento 2 concomitante a oxacilina	Por extenso	
ATC2	ATC do outro med. 2 usado além da oxa	J01AA02	
CONCOM3	Medicamento 3 concomitante a oxacilina	Por extenso	
ATC3	ATC do outro med. 3 usado além da oxa	J01AA02	
CONCOM4	Medicamento 4 concomitante a oxacilina	Por extenso	
ATC4	ATC do outro med. 4 usado além da oxa	J01AA02	
CONCOM5	Medicamento 5 concomitante a oxacilina	Por extenso	
ATC5	ATC do outro med. 5 usado além da oxa	J01AA02	
CONCOM6	Medicamento 6 concomitante a oxacilina	Por extenso	
ATC6	ATC do outro med. 6 usado além da oxa	J01AA02	
CONCOM7	Medicamento 7 concomitante a oxacilina	Por extenso	
ATC7	ATC do outro med. 7 usado além da oxa	J01AA02	
CONCOM8	Medicamento 8 concomitante a oxacilina	Por extenso	
ATC8	ATC do outro med. 8 usado além da oxa	J01AA02	
CONCOM9	Medicamento 9 concomitante a oxacilina	Por extenso	
ATC9	ATC do outro med. 9 usado além da oxa	J01AA02	
CONCOM10	Medicamento 10 concomitante a oxacilina	Por extenso	
ATC10	ATC do outro med. 10 usado além da oxa	J01AA02	
NOUMEXO(X)	Nº outros med. usados além da oxacilina		
PRMOXA	Ocorrência de PRMs envolvendo a oxa	S/ N	
NPRMOXA	Número de PRMs envolvendo a oxacilina	01	
PRM1	1º PRM identificado	1-6	
PRM2	2º PRM identificado	1-6	
PRM3	3º PRM identificado	1-6	
EFICACIA	Eficácia oxacilina	Ver critérios	

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)